Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. K. Kochsiek

Einfluß von Pyruvat und einer gemischten eiweißarmen Diät auf den Protein- und Glykogenstoffwechsel bei akut-urämischen Ratten - toxische Effekte hoher Pyruvatdosen

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Klaus-Dieter Schafferhans
aus Kist

Würzburg, den 9. Juni 1982

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. K. Kochsiek

Einfluß von Pyruvat und einer gemischten eiweißarmen Diät auf den Protein- und Glykogenstoffwechsel bei akut-urämischen Ratten - toxische Effekte hoher Pyruvatdosen

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Klaus-Dieter Schafferhans
aus Kist

Würzburg, den 9. Juni 1982

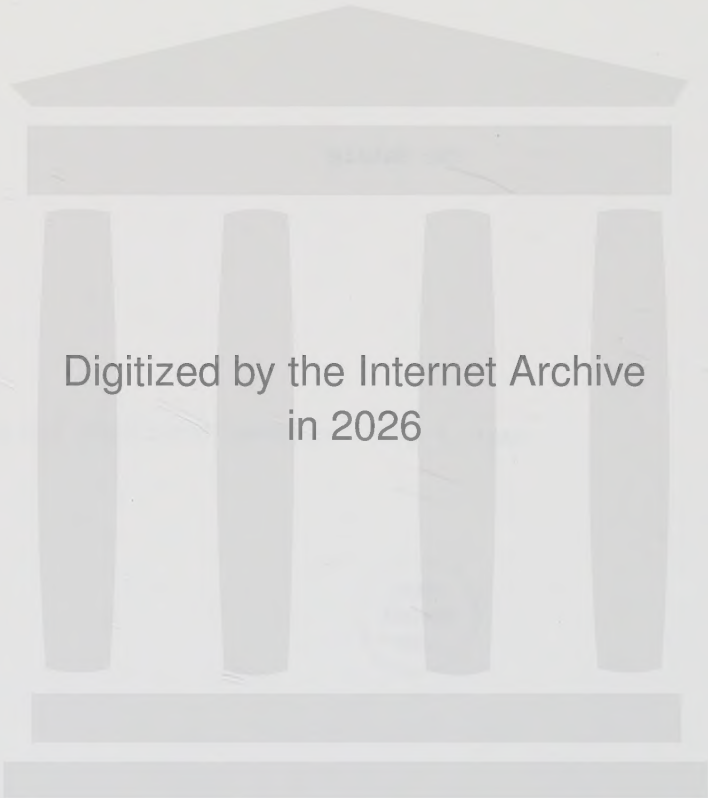
Referent:	Prof. Dr. A. Heidland
Korreferent:	Prof. Dr. K. Kochsiek
Dekan:	Prof. Dr. K.-A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 21. 7. 1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Für Babsie



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543526_0058

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Methodik
2.1. Tierexperimentelle Methodik
2.2. Analytische Methodik
3. Ergebnisse
3.1. Überlebensrate
3.2. Verhalten des Körpergewichts
3.3. Verhalten der Blutglukose
3.4. Verhalten des Harnstoff-N
3.5. Verhalten des Serum-Natrium
3.6. Verhalten des Serum-Kalium
3.7. Verhalten des Serum-Pyruvat
3.8. Verhalten des Serum-Laktat
3.9. Verhalten der Leber-, Muskel- und Nierenproteine
3.10. Verhalten des Gesamtkohlenhydratgehaltes
3.11. Verhalten des Glykogens
3.12. Verhalten der Glykogensynthetase
3.13. Verhalten des Phosphats
3.14. Verhalten der Phosphorylase
4. Diskussion
5. Zusammenfassung
6. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Das akute Nierenversagen ist der plötzliche Zusammenbruch der exkretorischen Nierenfunktion als Folge einer in der Regel reversiblen Parenchymschädigung, die meist eine Beeinträchtigung der metabolischen und inkretorischen Nierenfunktion verursacht. Ätiologisch können verschiedene Ursachen ein akutes Nierenversagen hervorrufen. An erster Stelle steht das zirkulatorisch-ischämische akute Nierenversagen, dazu zählen Blutdruckabfall verschiedener Genese und Volumenmangel. Prozentual liegen diese Faktoren bei etwa 80 %. Toxische Ursachen nehmen etwa 15 - 20 % in Anspruch, wobei spezifiziert endogene Toxine durch Hämolysen, Myolysen und auch unbekannter Natur bedingt, exogene Toxine, Medikamente und Antibiotika wirken können. Das akute Nierenversagen durch Medikamente ist wegen seiner klinischen Relevanz besonders hervorzuheben. Durch Nierenkrankheiten induziertes akutes Nierenversagen hat etwa 3 % Anteil. Dabei wären entzündliche, vaskuläre Nephropathien, intrarenale Störungen, Ureterverschluß und -schädigung zu nennen.
Klinisch manifestiert sich das akute Nierenversagen in einem stadienhaften Verlauf, in dem

a) die Phase der Schädigung, die Stunden bis wenige Tage dauert
b) die oligurische Phase, die etwa 14 Tage anhält und ausgeprägte Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basenhaushaltes verursacht, Azotämie hervorruft, bis schließlich das ausgeprägte Bild des Urämiesyndroms erkennbar ist. Die Harnausscheidung schwankt zwischen 20 - 100 ml/24 Std., kann aber auch Werte von 200 - 400 ml/24 Std. erreichen. Die Harnstoffkonzentration im Urin liegt meist bei 1000 mg/dl, der Quotient aus Urin- und Serumharnstoffkonzentration liegt unter 5 (normal 10). Die Harnstoffkonzentration im Blut kann 200 mg/dl übersteigen, das Kreatinin 10 mg/dl. Die Harnstoffkonzentration kann täglich um mehr als 60 mg/dl klettern, was als Hinweis auf eine hyperkatabole Stoffwechselsituation zu werten ist. Der Eiweißabbau kann in extremen Fällen 70 g/24 Std. überschreiten. Komplizierend wirken eine Hyperkaliämie und eine metabolische Azidose.

c) die polyurische Phase, die etwa 2 - 6 Wochen dauern kann und Harnausscheidungen bis zu 5 Litern aufweist,
d) schließlich die Phase der Regeneration

unterschieden wird.

Prognostisch steht das akute Nierenversagen noch immer trotz verbesserter parenteraler Ernährung, moderner Antibiotikatherapie und einer täglichen Dialyse, bezogen auf die Letalität bei etwa 60 %. Besonders hoch ist dabei die Letalität der posttraumatischen und postoperativen akuten Nierenversagen, nach Sepsis oder bei Störungen der Vitalfunktion. Der Hyperkatabolismus betrifft in erster Linie die schnell umgesetzten Enzymproteine der Leber, des Pankreas, der Nierentubuli und Darmmukosa, des weiteren das Muskeleiweiß (71, 53).

In der Therapie stehen heute neben einer Dialysebehandlung diätetische Erwägungen im Vordergrund. Dabei sind folgende Gegebenheiten zu berücksichtigen:

I. Der Gesamtkalorienbedarf,
II. Menge und Utilisation der verschiedenen Kalorienträger,
III. quantitativ und qualitativ ausreichende Substitution mit Aminosäuren,
IV. streng bilanzgebundene Flüssigkeitsgabe,
V. Gefährdung durch Natriumüberdosierung,
VI. Kaliumintoxikation und Azidose,
VII. enterale und parenterale Ernährung (31).

Der tägliche Kalorienbedarf beträgt bei Patienten mit akutem Nierenversagen über 2000 kcal oder 35 kcal/kg KG, kann aber bei Patienten mit schwerem Hyperkatabolismus auf 4000 kcal/24 Std. oder 50 - 70 kcal/kg KG ansteigen (55, 73).

Grundsätzlich sollte man die perorale Form der Ernährung nutzen. Ist das Erfordernis einer Dialyse nicht gegeben, ist eine "streng eiweißarme Ernährung nach den Prinzipien der selektiven Proteindiät" indiziert. Hiermit gelingt es, essentielle Aminosäuren in optimaler Proportion zu verabreichen. Bei nicht zu starkem Katabolismus genügen 23 g (0,35 - 0,40) g kg/KG Protein entsprechender Zusammensetzung.

Ziel einer diätetischen Behandlung ist eine hochkalorische Zufuhr bei wenig Eiweiß. Da der Organismus während des akuten Nierenversagens selbst körpereigenes Protein zu Aminosäuren abbaut, soll der Anstieg des Harnstoff-N nicht durch zusätzliche Eiweißbeladung belastet werden. Die durch Proteolyse entstehenden Toxine sollen durch die enterale und parenterale Ernährung nicht vermehrt werden. Es wird vermutet, daß Toxine aus dem Metabolismus von Aminosäuren und Proteinen Enzymaktivitäten verändern, den Membrantransport erschweren (44), die Proteinbindung verändern, zu kardiovaskulären Komplikationen, Infektionen oder Kachexie führen. Als Urämietoxine wurden unter anderem Harnstoff, aromatische Säuren, aliphatische Amine, aromatische Amine, Guanidine, Indole, Nukleinsäurederivate, Phenole und Pyridinderivate identifiziert.
Im Rahmen der parenteralen Ernährung müssen umgekehrt freie Aminosäuren gegeben werden, einmal zur Proteinsynthese, zum anderen um den durch die Dialyse bedingten Aminosäurenverlust auszugleichen. Unter katabolen Bedingungen ist der Bedarf an freien Aminosäuren zusätzlich durch die gesteigerte Glukoneogenese aus glukoplastischen Aminosäuren erhöht.
Unter der Voraussetzung einer optimalen Aminosäurenzusammensetzung reichen etwa 0,4 g/kg KG, bei dialysierten Patienten müssen für ausgeglichene Stoffwechselverhältnisse 0,8 - 1,6 g/kg KG und für hyperkatabole Stoffwechselsituationen bis zu 2 g/kg KG substituiert werden. Alle Aminosäuren sollten in der L-Form vorliegen und etwa zu 40 - 50 % essentielle Aminosäuren infundiert werden.
Giovanetti (28) behandelte chronisch urämische Patienten mit kalorienreicher, proteinarmer Diät (6,1 g Protein, entsprechend 1,0 - 1,5 g/N pro 24 Std). Die N-Bilanz wurde durch die Supplementierung von essentiellen Aminosäuren in der L-Form positiv (59) oder durch Verwendung von Protein mit hohem biologischen Wert (Ei-Protein gleich 1,5 - 2,2 g N/24 Std.). Bei der parenteralen Ernährung im akuten Nierenversagen werden

Glukose und Zuckeraustauschstoffe verwendet. Glukose kann in allen Organen metabolisiert werden, ferner spricht die absolute Abhängigkeit des Zentralnervensystems für die Glukose. Allerdings ist in der Urämie die Toleranz gegenüber Glukose vermindert, so daß es zu Hyperglykämien kommen kann. Dieses pseudodiabetische Stadium ist charakterisiert durch Hyperglykämie, Hyperinsulinismus und einem reduzierten Leberglykogengehalt bei vermehrter Glukoneogenese (9).
Auch im Tierversuch wurden bei experimentell erzeugter akuter Urämie Hyperglykämien gefunden (57, 67). Im Gegensatz dazu ließen sich auch spontane Hypoglykämien bei chronisch urämischen Patienten nachweisen (21, 25, 54, 60). Möglicherweise spielt dabei der Verlust des renalen Parenchyms mit Ausfall der renalen Glukoneogenese eine wesentliche Rolle (57). Der Hyperinsulinismus während der Niereninsuffizienz wird wahrscheinlich durch eine vermehrte Insulininkretion und/oder einem verminderten Abbau verursacht. Proteinrestriktion kann den Hyperinsulinismus und die Glukoneogenese in der experimentell induzierten Urämie normalisieren (66).
Die vermehrte Aktivierung der Phosphorylase, dem Enzym welches Glykogenspaltet, Katecholamine, Glukagon, STH und PTH verursacht mit eine Hemmung der Aufnahme von Glukose in periphere Gewebe und folglich die in der Urämie bekannte Hyperglykämie (2, 11, 12, 22, 33, 48, 72).
Die Leberzellen haben nur eine verminderte Reaktion auf Insulin, ohne daß dabei die Verstoffwechselung eine Beeinträchtigung zeigt. Das Pankreas reagiert bei Glukosebelastung mit starker Insulininkretion. Insulin kann aber in den Muskelgeweben nicht wirken, da das Gewebe weitgehend insulinresistent ist. Erhöhte Glukagonspiegel fand man bei chronischer Niereninsuffizienz, ebenso bei experimentell erzeugter Urämie (5, 13, 46, 67). Durch Glukoseinfusion läßt sich ein erhöhter Glukagonspiegel nicht senken (49, 65).
Emmanouel et al. (13) konstatierten, daß die Hyperglukagonämie bei Ratten zwar durch Binephrektomie oder Ureterligatur verursacht werden kann, nicht aber durch Autoinfusion von Urin.
Die per se Wirkung der Urämie wird von diesen Autoren abgelehnt.

Nach Nierentransplantation fand man normale Glukagonspiegel (6). Möglicherweise ist auch der bekannte Hyperparathyreoidismus (50) in Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels verstrickt.
Zuckeraustauschstoffe werden zu über 50 % in der Leber insulinunabhängig zu Glukose umgewandelt (27). Außerdem wurde gefunden, daß hepatisch gebildete Glukose protrahiert an das Blut abgegeben wird, gefährliche Hyperglykämien könnten dadurch vermieden werden (3). Als Zuckeraustauschstoffe werden Fruktose, Xylit und Sorbit verwendet. Hyperbilirubinämie, -urikämie und -laktämie lassen sich vermeiden, wenn die Infusionsgeschwindigkeit 0,4 g/kg KG pro Std. nicht überschreitet (18). Auch eine hepatotoxische Wirkung von Zuckeraustauschstoffen scheint keine Bestätigung zu finden. Ein Abfall von Adenosinnukleotiden und anorganischem Phosphat unter Gabe von Fruktose und Sorbit wird auf eine ATP-verbrauchende Glykogensynthese zurückgeführt (19).
Es stehen weiterhin zur parenteralen Ernährung Fettemulsionen zur Verfügung, die es ermöglichen, große Energiemengen in kleinen Flüssigkeitsvolumen ohne Osmolaritätsbeeinflussung des Blutes und ohne vermehrte Insulininkretion zu verabfolgen. Allerdings sind hierbei auch Nachteile zu verzeichnen wie Unverträglichkeitsreaktionen, Lipämien (64), passagere metabolische Azidosen (8), Blockade des RES durch die Speicherung von überschüssigem Fett (3), Beeinträchtigung der Leberfunktion (63), Beeinträchtigung der Blutgerinnung (45). Die Therapie mit Fettemulsionen sollte deshalb zurückhaltend betrieben werden. Die Infusionsgeschwindigkeit von 0,15 g/kg KG pro Std., sollte dabei nicht überschritten werden.
Auch Äthylalkohol kann als hochkalorischer Energieträger in der Therapie des akuten Nierenversagens Verwendung finden. Bedingungen sind hierbei die kurzfristige Anwendung und einwandfreie Leber- und Pankreasfunktion. Alkohol-Glukose-Gemische sind dabei vorzuziehen, da Äthanol die Glukoneogenese hemmt. Die Tageshöchstmenge liegt bei etwa 300 ml Reinalkohol.

Leber- und Muskelglykogen werden im akuten Nierenversagen abgebaut, gleichzeitig jedoch die hepatische Glukoneogenese aktiviert. Substituiert man essentielle Aminosäuren (EAS) oder deren Ketoanaloga, so kann man in der Leber die Glykogensynthese stimulieren, wenig im Muskel. In der Niere ist nach Ureterligatur eine Änderung des Gesamtkohlenhydratgehalts nicht nachweisbar (34). Auch von Richards et al. (58) wurden alpha-Ketoanaloga von EAS zur Therapie der Urämie vorgeschlagen. Diese Analoga haben keinen Stickstoff und werden zum Teil in Aminosäuren umgewandelt (58). Schloerb et al. (62) sahen bei urämischen Patienten eine ausgeglichene N-Bilanz nach Gabe von Ketoanaloga.
Ein anderer Vorteil der Verwendung von Ketoanaloga ist, daß sie verwendet werden können, wenn der Patient auf eine 18 g Proteindiät eingestellt ist, d.h. es ist keine Anpassung an die Diät alleine erforderlich, wie es bei den essentiellen Aminosäuren erforderlich ist. Dies könnte implizieren, daß das zeitliche Bestehen einer negativen N-Bilanz am Anfang der Therapie abgekürzt wird (62).
Da der Muskel keine Enzyme für die Glukoneogenese besitzt, liefert Alanin der Leber das Kohlenstoffskelett. Alanin gibt seinen Stickstoff an alpha-Ketoglutarat. Das entstehende Pyruvat kann nun hepatisch zur Glukoneogenese verwendet werden. Durch seine Synthese übernimmt Alanin im Muskel den NH_3 von Leucin, Valin und Isoleucin und bewirkt, daß kein NH_3 im Muskel anfällt.
Bei Streß, Trauma, Urämie u.a. werden Substrate aus der muskulären Glykogenolyse und Proteolyse herangezogen. Die Alaninkonzentration ist unter diesen Bedingungen erhöht. Das Glukoseangebot an die Muskelzelle, der ungestörte Muskelstoffwechsel und die genannten verzweigtkettigen Aminosäuren bedingen die Höhe der Alaninkonzentration (14, 15, 16, 17, 20, 23, 35).
Die hepatische Glukoneogenese stellt wahrscheinlich die wichtigste Quelle der Glukoseneubildung dar. Die Substrate werden dabei aus der Lipolyse, dem Glukoseabbau (Laktat, Pyruvat) und den glukoplastischen Aminosäuren bezogen(Alanin, Serin, Glycin).

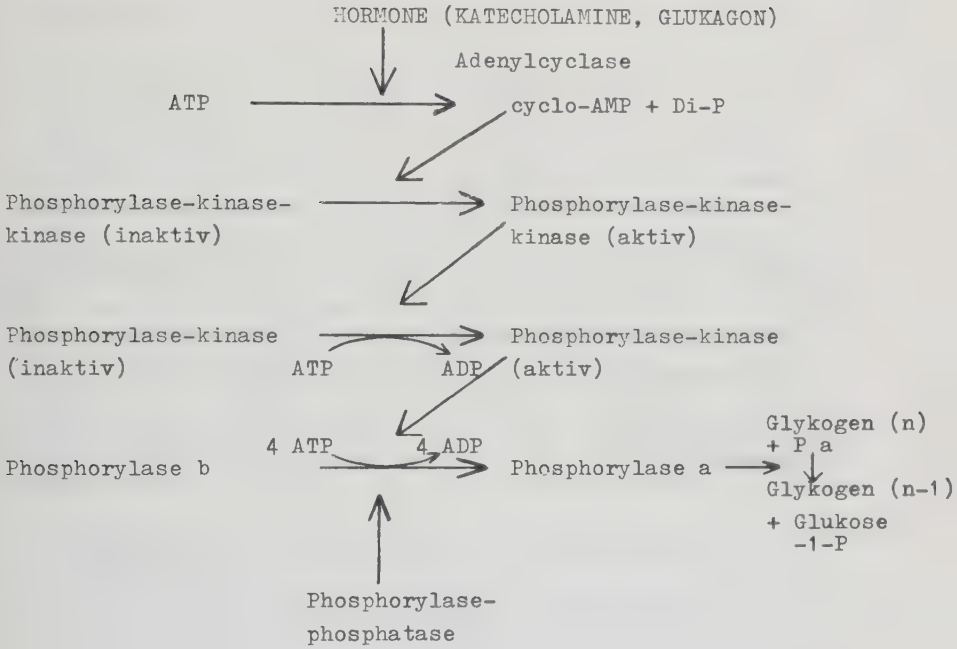
Die Glukoneogenese wird durch eine intrazelluläre Azidose beeinträchtigt (43). Ein pH niedriger als 7,1 bewirkt eine verminderte Glukoseproduktion aus Laktat (32).
Ein verändertes Muster in der Aminosäurenzusammensetzung während der Urämie (im Plasma, intrazellulär), welches die ribosomale Proteinsynthese beeinflußt, wiesen Heidland und Kult (29) nach. Nach Dialyse und parenteraler Aminosäurentherapie zeigten die Patienten einen verbesserten Ernährungsstatus und als Indikator dazu ein Ansteigen des Transferrins und verschiedener Komplementfaktoren.
Unter anderem wird der Glykogenstoffwechsel durch hormonelle und nervöse Impulse und von zwei intrazellulären "second messengers" übermittelt, Calcium und cAMP.
Das Schlüsselenzym der hormonalen und nervösen Kontrolle ist Phosphorylase-Kinase. Sie wird von Ca^{++} und einer cAMP-abhängigen Protein-Kinase reguliert. Dieses Enzym katalysiert die Umwandlung von Phosphorylase b in Phosphorylase a, ferner die Phosphorylierung seiner eigenen Untereinheiten alpha und auch von Troponin. Aus Glykogen wird Glukose-1-P abgespalten.
Die Glykogensynthetase existiert in einer phosphorylierten Glukose-6-P abhängigen D-Form und einer Glukose-6-P unabhängigen I-Form (15, 35, 47). Im Gegensatz zu den den Glykogenabbau katalysierenden Enzymen, inaktiviert die cAMP-abhängige Protein-Kinase durch Phosphorylierung die Glykogensynthetase (35). Bei chronischer Niereninsuffizienz findet sich sowohl eine erhöhte Phosphorylase- als auch eine erhöhte Glykogensynthetaseaktivität bei normalem Glykogengehalt (35). Dagegen kommt es bei akutem Nierenversagen zu einem raschen Glykogenabfall (4).
Hörl et al. (34) verabfolgten an scheinoperierte Ratten eine proteinarme Diät in Kombination mit Ketosäuren. Der Abbau des Muskelglykogens wurde dabei durch Betarezeptorenblockade aufgehalten. Während der akuten Urämie hatte die Gabe von Propranolol keinen Effekt auf die Glykogenolyse. Hierfür bieten sich folgende Erklärungen an:
I) Im akuten Nierenversagen ist die Glykogensynthese nicht

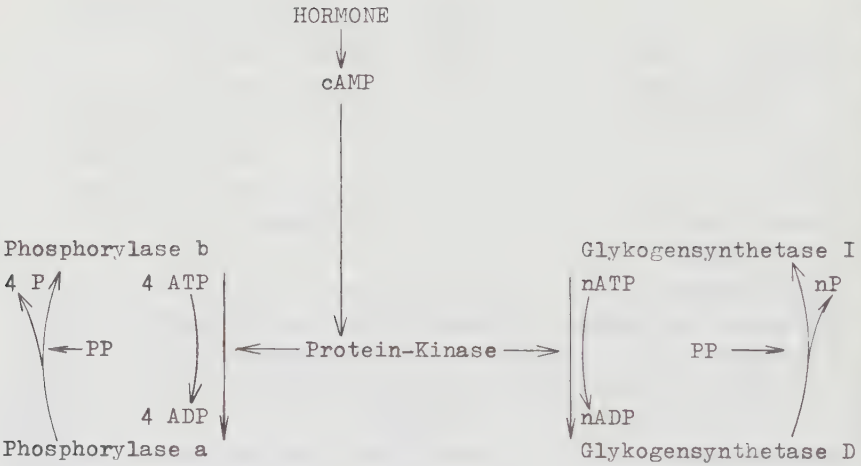
durch das ß-adrenerge System verursacht oder

II) der ß-Rezeptor wird durch Proteolyse verändert und ist durch Propranolol nicht mehr blockierbar. Man denkt dabei an die bedeutende Rolle von Proteasen im akuten Nierenversagen

(37, 38, 39, 40, 41, 42).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu prüfen inwieweit durch unterschiedliche Dosen von Pyruvat in Kombination mit einer hochkalorischen, proteinarmen Diät, der Kohlenhydrat- und Proteinstoffwechsel bei akuter experimenteller Urämie (Ureterligatur, Binephrektomie), beeinflußt werden kann.


HORMONE (KATECHOLAMINE, GLUKAGON)
Adenylcyclase
ATP
cyclo-AMP + Di-P
Phosphorylase-kinase-kinase (inaktiv)
Phosphorylase-kinase-kinase (aktiv)
Phosphorylase-kinase (inaktiv)
ATP
ADP
Phosphorylase-kinase (aktiv)
4 ATP
4 ADP
Phosphorylase b
Phosphorylase a
Glykogen (n) + P a
Glykogen (n-1) + Glukose -1-P
Phosphorylase-phosphatase



PP = Protein-Phosphatase

2. METHODIK

2.1. Tierexperimentelle Methodik

Verwendet wurden bei unseren Tierversuchen weibliche Wistarratten mit einem Gewicht von ca. 180 - 200 (g). Die Tiere wurden vor der Operation mit Wasser und Altromin Standardfutter ad libitum versorgt und zu Beginn der Untersuchungsperiode mit Äther narkotisiert und dann gewogen. Ein Teil der Ratten wurde nach dorsalem Mittellinienschnitt binephrektomiert oder ureterligiert. Die Kontrollgruppen (scheinoperierte Tiere) erhielten lediglich einen Mittellinienschnitt und je einen Muskelschnitt über den Nierenlagern. Nach der Operation (Zeitpunkt 0) wurden die Tiere im Abstand von 8 Stunden mit einer Schlundsonde wie unten angeführt gefüttert.

a) Gemischte proteinarme Basisdiät (1,35 g/ml H_2O/Tier/24 Std.)
   Zusammensetzung:
   33,4 g Kohlenhydrate, 11,4 g Fett (Linolsäure 1,3 g, mittelkettige Triglyceride 7,5 g), 0,7 g Protein, 1,7 g Vitamin E-acetat in gesamt 48 g.
b) Natriumpyruvat in verschiedenen Konzentrationen
   I) 1,2 g Pyruvat/ 15 Tiere in 24 Stunden entsprechend
      0,4 g Pyruvat/ kg KG in 24 Stunden entsprechend
      0,08g Pyruvat/ Tier in 24 Stunden
   II) 6 g Pyruvat/ 15 Tiere in 24 Stunden entsprechend
      2 g Pyruvat/ kg KG in 24 Stunden entsprechend
      0,4 g Pyruvat/ Tier in 24 Stunden
   III) 30 g Pyruvat/ 15 Tiere in 24 Stunden entsprechend
      10 g Pyruvat/ kg KG in 24 Stunden entsprechend
      2 g Pyruvat/ Tier in 24 Stunden

Die Tiere wurden nach 12 Stunden, 28 Stunden und 44 Stunden durch Ätherüberdosierung getötet. Zuvor wurden sie gewogen und aus dem retroorbitalen Venenplexus Blut entnommen. Danach wurden Nieren (soweit vorhanden), Muskeln (Stücke aus dem Musculus quadriceps femoris) und Lebern entnommen und sofort nach der Entnahme bei -30°C tiefgefroren.

2.2. ANALYTISCHE METHODIK

I) Blutparameter

Blutzucker, Harnstoff-N, Natrium, Kalium, wurden im Serum automatisiert nach Routinemethoden bestimmt.

Bestimmung von Pyruvat:

Methode nach Czok und Lamprecht (1974)

Prinzip: $\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xleftrightarrow{\text{LDH}} \text{L-Lactat} + \text{NAD}^+$

Reagentien:		
Puffer (Trikaliumphosphat)	0,7	mol/l
NADH	2,5	mmol/l
LDH	$\geq$ 900	U/ml

Enteiweißt wurde das Blut mit eiskalter 1 N Perchlorsäure (4 ml Blut und 4 ml Perchlorat). Die Proben wurden dann ca. 10 min bei 3000 U/min zentrifugiert. 4 ml des Überstandes wurden dann mit 2 ml Puffer vermischt und 15 min im Eiswasserbad stehen gelassen, das Gemisch durch ein kleines Faltenfilter filtriert. Zu 2 ml Filtrat gaben wir 0,2 ml NADH. Danach wurde die erste Extinktion E_1 bei 365 nm gemessen, nach weiterer Gabe von 0,02 ml LDH und Stillstand der Reaktion, die zweite Extinktion E_2.
Die Differenz $E_1 - E_2$ ergab den Faktor der mit 905 multipliziert wurde. Daraus errechnet sich die Konzentration in umol/l.

Bestimmung von Laktat:

Methode nach Gutmann und Wahlefeld (1974)

Prinzip: $\text{L-Laktat} + \text{NAD}^+ \xleftrightarrow{\text{LDH}} \text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+$

Reagentien:		
Puffer/Hydrazin Glycinpuffer	0,5	mol/l pH 9,0
Hydrazin	0,4	mol/l
NAD	27	mmol/l
LDH	$\geq$ 650	U/ml

Das Blut wurde mit 0,6 N eiskalter Perchlorsäure enteiweißt (0,5 ml Blut und 1,0 ml Perchlorat). Wir zentrifugierten wieder 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen/min.

0,2 ml des Überstandes wurden dann zu 2 ml unseres Puffergemisches gegeben, danach 0,2 ml NAD und als letztes 0,02 ml LDH. Für jede Meßreihe fertigten wir folgenden Leerwert: Puffergemisch 2 ml, Perchlorat 0,2 ml, NAD 0,2 ml und LDH 0,02 ml. Nach Inkubation von 1 Stunde in einem Wasserbad von 25° C wurden die Extinktionen gegen den Leerwert gemessen. Die Wellenlänge des verwendeten Lichtes im Photometer betrug 365 nm, die Konzentration von Laktat in der Probe wurde wie folgt berechnet:

c (mg/100 ml) 91,3 x Extinktionsdifferenz
c (mmol/l) 10,1 x Extinktionsdifferenz

II) Auswerten der Organe

Herstellen des Rohextraktes

Die Organe wurden homogenisiert in 2,5 ml 4 mM EDTA, pH 7,0 (4° C). Die Suspension wurde dann bei 10 000 g für 15 min zentrifugiert, der Überstand dekantiert. Die Extraktionsbehältnisse befanden sich in Eis.

Proteinbestimmung nach Lowry et al. (1951)

Reagentien:

A: 2 % Na_2CO_3 in 0,1 N NaOH

B: 0,5 % $CuSO_4$ x 5 H_2O

C: 1 % Natrium-Kalium-Tartrat

D: 48 ml von A mit 1 ml von C versetzen, dann 1 ml von B

E: Folin-Reagenz (mit aqua-dest. 2-fach verdünnt)

Durchführung:

0,5 ml Probe vermischten wir mit 5 ml Reagenz D. Nach genau 10 Minuten wurde bei 578 nm die Extinktion gemessen. Für die Ermittlung eines Standards diente eine Eichkurve mit Rinderserumalbumin in einer Konzentration von 50 - 500 ug/ml.

Glykogenbestimmung modifiziert nach Montgomery (1957)

0,9 ml Rohextrakt vermischten wir mit 0,1 ml 50 % Trichloressigsäure (TCA). Nach kräftigem Schütteln inkubierten wir es 10 Minuten bei 4° C, danach zentrifugierten wir mit der Tischzentrifuge bei maximaler Umdrehungszahl 10 Minuten.

Der Überstand wurde zu 2,2 ml 96 % Äthanol gegeben und wiederum nach kräftigem Schütteln 10 Minuten bei 4° C inkubiert, dann mit der Tischzentrifuge 15 Minuten zentrifugiert. Nach diesem Arbeitsgang verwarfen wir den Überstand. Der Niederschlag wurde in 2 ml H_2O aufgenommen. Dann wurden 0,2 ml 40 % Phenol und 5 ml konz. H_2SO_4 dazugegeben und kräftig geschüttelt. Nach 30 Minuten konnten wir bei 492 nm die Extinktion der Proben im Photometer ablesen.

Bestimmung des Gesamtkohlenhydratgehaltes

Gegenüber der Glykogengestimmung entfällt die Glykogenpräzipitation mit Äthanol. Ansonsten ist das Vorgehen identisch mit der Glykogenbestimmung.

Glykogensynthetase-Aktivitätstest nach Thomas et al. (1968)

Reagentien:

A: 3,75 mM ^{3}H-UDP-Glukose
(21,2 mg UDP-Glukose auf 10 ml aqua-dest. + 0,1 ml ^{3}H-UDP-Glukose)

B: Stammlösung zur Bestimmung der D- und I-Form
4 ml 10 % Glykogen
4 ml 0,625 M Tris/HCl, 0,0125 M EDTA, 0,156 M $MgCl_2$, pH 7,6
2 ml 0,0625 M Glukose-6-Phosphat

C: Stammlösung zur Bestimmung der I-Form
4 ml 10 % Glykogen
4 ml 0,625 M Tris/HCl, 0,0125 M EDTA, 0,156 M $MgCl_2$, pH 7,6
2 ml aqua-dest.

Ansatz:

100 µl ^{3}H-UDP-Glukose inkubierten wir mit 50 µl Probe und 20 µl Stammlösung B bzw. C bei 30° C, nach 3 Minuten gaben wir je ein aliquot von 50 µl auf ein Whatman-Filterplättchen und tauchten anschließend die Plättchen für 20 Minuten (ohne Rühren), in 66 % Äthanol (4° C). Dieser Ansatz wurde schließlich für 10 Minuten in frischer Äthanollösung und 5 Minuten in Aceton inkubiert. Nach Trocknen der Plättchen wurden diese in

Szintillationsgläschen gegeben und mit je 5 ml Rotiszint 11 versetzt.

Leerwert: Leeres Filterplättchen in der Badeflüssigkeit (cpm_o)

Totalwert: 50 µl ^{3}H-UDP-Glukose auf ein Filterplättchen (cpm_{total})

$$\text{Einheiten Synthetase/min/mg} = \frac{cpm_{(Probe)} \times 187{,}5 \times 20}{3 \times cpm(total) \times mg/ml\ Protein}$$

Phosphat- und Phosphorylasebestimmung (a- und b-Form)

Zeichenerklärung: a = aktive Form
b = inaktive Form

Reagentien:

Verdünnungspuffer 20 mM Tris
pH 6,8 50 mM NaF
20 mM ME

STOP: 2000 ml H_2O
+ 7,5 g Ammoniumheptamolybdat
+ 2,7 ml SDS 10 %
+ 4,2 ml H_2SO_4 konz.
auffüllen auf 2700 ml mit H_2O

ANSA: 148,7 g $NaHSO_3$
5,0 g Na_2SO_3
2,5 g ANSA
auf 4000 ml H_2O auffüllen

ST-Reagenz für Phosphorylase a: (Für 125 ml)
50 ml Na-Maleat (250 mM) PH 6,8
2,5 g Glykogen (AMP-frei)
7,05 g Glukose-1-Phosphat
pH mit HCl auf 6,8 einstellen und
mit H_2O auf 125 ml auffüllen.

CT-Reagenz für Phosphorylase b: (Für 125 ml)
$CT_{Leber\ u.\ Niere}$: wie ST plus
28,19 g (0,7 M) Na_2SO_4
CT_{Muskel} : 122,5 ml ST
2,5 ml 0,1 M AMP
pH 7,0

Die Verdünnung des Phosphats wurde mit 1:10, der Phosphorylase a mit 1:20 und b mit 1:50 angegeben.
Zu 0,1 ml Phosphatprobe wurde jeweils 0,1 ml H_2O hinzugegeben, zu Phosphorylase a 0,1 ml ST alle 15 Sekunden, zu Phosphorylase b 0,1 ml CT (abhängig von den Organen) alle 15 Sekunden (Inkubationstemperatur 30° C).
Nach 10 Minuten wurden jeder Probe 4,5 ml STOP-Reagenz und 0,25 ml ANSA zugegeben. Nach 30 Minuten konnten wir die Extinktionen bei einer Wellenlänge von 578 nm im Photometer ablesen.
Vor der Ablesung wurden noch folgende Parameter gemessen:

Standard:	100 µl Standard
	100 µl Puffer
Leerwert:	100 µl H_2O
	100 µl Puffer
ST:	100 µl ST
	100 µl Puffer
CT:	100 µl CT
	100 µl Puffer

Phosphatberechnung:

Standardextinktion = 160 nM

Extinktion Probe = X

$$\frac{X \times \text{Verdünnung} \times 10}{\text{Protein}} = \text{Phosphat nMol/mg}$$

Phosphorylaseberechnung:

Von den jeweils gemessenen Extinktionen wird die Extinktion (CT) bzw. Extinktion (ST) abgezogen. Mit diesem Wert wird zunächst die Phosphatkonzentration berechnet.

$$\frac{\text{(Phosphatwert x Verdünnung(Phosphorylase a/b))- obigen Phosphatwert x}}{10 \text{ min} \quad x \quad \text{mg (Protein)}}$$

Benennung: $\frac{\text{nMol (Phosphat)}}{\text{min x mg (Protein)}}$

3. ERGEBNISSE

Zur Auflistung der Ergebnisse sei vorab bemerkt, daß diese unter dem Gesichtspunkt der verschiedenen Pyruvatkonzentrationen betrachtet werden, die Dosierung der gemischten proteinarmen Basisdiät bleibt dabei immer gleich. So wird im folgenden als C 1 die niedrigste Pyruvatkonzentration, als C 2 die mittlere und als C 3 die höchste Pyruvatkonzentration bezeichnet.
Die Tiere wurden jeweils nach 12, 28 und 44 Stunden getötet und zwar 4 Stunden nach der letzten Fütterung.

3.1. Überlebensrate

Bei C 1 zeigte sich, daß die Überlebensrate (n je 5 pro Zeitabschnitt) der scheinoperierten, ureterligierten und nephrektomierten Ratten 100 % betrug. 12, 28 und 44 Stundentiere überlebten alle diese Konzentration. Auch bei der mittleren Konzentration C 2, fanden wir, daß die Überlebensrate bei den Scheinoperierten und Ureterligierten in allen drei Zeiträumen 100 % betrug. Lediglich bei den binephrektomierten Ratten starb ein Tier nach der 32. Stunde. Bei der hohen Pyruvatkonzentration C 3 hatten wir bei den 12 Std-Tieren zwar bei allen 15 Ratten (Scheinoperierte, Ureterligierte und Nephrektomierte) keine Ausfälle, doch machten die Tiere fast alle einen lädierten Eindruck. Teilweise fanden wir besonders bei den ureterligierten und nephrektomierten Ratten zeitweilig auftretende Krämpfe. Von den 28 Std-Tieren starben zwei (40 %) bei den Scheinoperierten, ebenfalls bei den Ureterligierten. Ein Tier war bei den nephrektomierten Ratten tot (20 %). Der Zustand der lebenden Tiere war aber sehr schlecht. Das Abdomen war aufgetrieben, teilweise (besonders die akut urämischen Tiere) befanden sich die Ratten in einem tonisch-klonischem Krampfzustand. Alle 44-Std-Tiere mit C 3 hatten eine Sterberate von 100 %.

3.2. Verhalten des Körpergewichts (KG)

Unter C 1 Fütterung zeigte sich nach 12 Std. bei den Scheinoperierten ein Gewichtsabfall von 4,9 %, der nach 28 Stunden 9,1 % und nach 44 Stunden 11,5 % betrug. Die Ureterligierten hatten in der gleichen Zeitsequenz 2 %, 2,7 % und 4,5 %, die Nephrektomierten 3,3 %, 3,8 % und 5,6 % Gewichtsverlust. Nach Verfütterung von C 2 hatten wir nach 12 Std. bei den scheinoperierten Tieren einen Gewichtsabfall von 7,1 %, nach 28 Std. von 10,5 % und nach 44 Std. von 14,6 %. Ureterligierte Ratten hatten 2,4 % im ersten Zeitabschnitt, 5,5 % im zweiten und 4,6 % Gewichtsverlust im letzten. Die Nephrektomierten verloren initial 4,4 %, nach 28 Std. 5,8 % und nach 44 Std. 3,1 % ihres Gewichtes.
Bei der hohen C 3 Applikation begann der Gewichtsabfall bei den Scheinoperierten mit 5,3 %, hatte bei den 28 Std.-Tieren 14,1 % und final 14,5 % erreicht. Die Ureterligierten zeigten zu Beginn einen geringen Abfall von 0,03 %, der in den beiden anderen Zeitabschnitten 2,7 % betrug. Die Nephrektomierten verloren nach 12 und 28 Stunden 2,7 % Gewicht, nach 44 Std. 2,0 %.

3.3. Verhalten der Blutglukose

Konzentration C 1: Nach 12 Std. lag die Blutglukosekonzentration bei den Scheinoperierten bei 99 mg/dl, hatte dann nach 28 Std. einen Wert von 77 $\pm$ 5 mg/dl und nach 44 Stunden einen Wert von 84 $\pm$ 5 mg/dl erreicht. Die ureterligierten Tiere wiesen initial einen Wert von 96 $\pm$ 8 mg/dl auf, der dann bei den 28 Std.-Tieren bei 100 $\pm$ 16 mg/dl und bei den 44 Std.-Tieren bei 112 $\pm$ 16 mg/dl lag. Einen geringeren Anstieg zeigten die Nephrektomierten: nach 12 Std. 94 $\pm$ 8 mg/dl, nach 28 Std. 95 $\pm$ 13 mg/dl und nach 44 Std. 109 $\pm$ 10 mg/dl. Nach Verfütterung von C 2 hatten wir bei den Scheinoperierten nach 12 Std. Blutglukosewerte von 99 $\pm$ 8 mg/dl, nach 28 Std. von 95 $\pm$ 6 mg/dl und nach 44 Std. von 93 $\pm$ 6 mg/dl ermittelt.

Die Ureterligierten wiesen einen sprunghaften Anstieg von 94 ± 13 mg/dl auf 159 ± 17 mg/dl nach 28 Stunden und 140 ± 33 mg/dl nach 44 Std. auf. Bei den nephrektomierten Ratten stieg die Blutglukosekonzentration fortlaufen von 96 ± 15 mg/dl auf 111 ± 10 mg/dl und dann auf 159 ± 29 mg/dl in der entsprechenden zeitlichen Sequenz.
Die Scheinoperierten zeigten unter C 3 Applikation nach 12 Stunden Blutglukosewerte von 112 ± 15 mg/dl und nach 28 Stunden von 110 ± 53 mg/dl. Nach 12 Std. fanden wir bei den Ureterligierten Blutglukosewerte von 116 ± 15 mg/dl und nach 28 Std. von 299 ± 89 mg/dl. Ein ebenfalls starker Anstieg der Blutglukose wurde bei den Nephrektomierten, 115 ± 15 mg/dl nach 12 Std., 205 ± 87 mg/dl nach 28 Std., verzeichnet.
Auffallend war, daß die Blutglukosewerte bei allen Scheinoperierten eher fallende Tendenzen zeigten, während die akut urämischen Tiere einen Glukoseanstieg hatten, der bei den ureterligierten Ratten etwas größer ausfiel.

3.4. Verhalten des Harnstoff-N

Bei der niedrigsten Pyruvatkonzentration C 1 fanden wir bei den Scheinoperierten leicht fallende Werte, von 18 ± 1,7 mg/dl nach 12 Std. auf 16 ± 3,4 mg/dl nach 28 Std. und 14 ± 4,0 mg/dl nach 44 Std. Die Harnstoff-N-Werte der ureterligierten Tiere lagen nach 12 Std. bei 103 ± 8,4 mg/dl, stiegen dann weiter auf 233 ± 18,0 mg/dl (28 Std.) und schließlich auf 293 ± 15,3 mg/dl (44 Std.). Der Anstieg des Harnstoff-N der Nephrektomierten war in der gleichen Reihenfolge etwas steiler, er führte von 128 ± 16,0 mg/dl Über 251 ± 29 mg/dl auf 334 ± 44 mg/dl.
Unter Verfütterung von C 2 fanden wir bei den Scheinoperierten nach 12 Std. ein Harnstoff-N-Konzentration von 16 ± 2,7 mg/dl, nach 28 Std. von 22 ± 5,1 mg/dl und von 21 ± 3,4 mg/dl nach 44 Stunden. Nach 12 Std. fanden wir bei den Ureterligierten einen Harnstoff-N von 128 ± 7,6 mg/dl, der nach 28 Stunden

236 ± 8,9 mg/dl und nach 44 Std. 296 ± 35 mg/dl betrug. Die nephrektomierten Tiere hatten in der gleichen Zeitfolge einen etwas stärkeren Anstieg von 138 ± 11,1 mg/dl auf 248 ± 22,1 mg/dl schließlich auf 303 ± 5,0 mg/dl nach 44 Stunden.
Die Ergebnisse nach C 3-Applikation waren wie folgt:
Scheinoperierte: 13 ± 3,8 mg/dl (12 Std.), 21 ± 3,3 mg/dl nach 28 Stunden
Ureterligierte: 135 ± 15,6 mg/dl (12 Std.), 293 ± 16,3 mg/dl nach 28 Stunden
Nephrektomierte: 138 ± 15,7 mg/dl (12 Std.) und 307 ± 14,1 mg/dl nach 28 Stunden

3.5. Verhalten des Serum-Natrium

Verfütterung von C 1 : Nach 12 Std. lag das Serumnatrium bei den Scheinoperierten bei 132 ± 5 mval/l, nach 28 Stunden bei 151 ± 3 mval/l und nach 44 Std. bei 148 ± 3mval/l. Die Werte der ureterligierten Ratten bewegten sich nach 12 Stunden um 140 ± 6 mval/l, nach 28 Std. um 150 mval/l und nach 44 Stunden um 142 ± 7 mval/l. Bei den Nephrektomierten fanden wir eine 12 Std.-Natriumkonzentration von 139 ± 8 mval/l, in den beiden folgenden Zeiträumen von 155 ± 1 mval/l.
Die Messungen ergaben nach C 2-Gabe bei den Scheinoperierten nach 12 Std. einen Wert von 156 ± 2 mval/l, nach 28 Std. 149 ± 5 mval/l und zum Zeitpunkt 44 einen Wert von 149 ± 9 mval/l. Serumnatriumwerte von 164 ± 3 mval/l zeigten die Ureterligierten nach 12 Std., nach 28 Std. von 166 ± 4 mval/l und nach 44 Std. von 175 ± 19 mval/l. Die nephrektomierten Tiere zeigten zwar initial niedrigere Werte als die Ureterligierten (152 ± 2 mval/l), aber nach 28 Std. immerhin Werte von 173 ± 2 mval/l und von 184 ± 3 mval/l nach 44 Stunden.
Bei der höchsten Konzentration (C 3) wiesen die Scheinoperierten nach 12 Std. noch Natriumwerte von 145 ± 6 mval/l auf, nach 28 Std. aber 186 ± 6 mval/l. Die Ureterligierten hatten in gleicher Reihenfolge Serumnatriumkonzentrationen von 152 ± 7 mval/l und 291 ± 9 mval/l, die Nephrektomierten von 161 ± 3 mval/l und 238 ± 10 mval/l.

3.6. Verhalten des Serum-Kalium

C 1: Die Scheinoperierten hatten nach 12 Std. einen Serumkaliumwert von 5,5 ± 1,1 mval/l, nach 28 Std. von 4,8 ± 1 mval/l und von 6,4 ± 1,4 mval/l nach 44 Stunden. die ureterligierten Tiere wiesen in den o.a. Zeiträumen ein Serumkalium von 5,9 ± 1,3 mval/l, 7,3 ± 0,8 mval/l und 8,1 ± 1,1 mval/l auf. Ebenso hatten die Nephrektomierten zu Beginn mit 5,7 ± 0,7 mval/l höhere Kaliumwerte als die Scheinoperierten, 9,1 ± 0,8 mval/l nach 28 Std. und 7,9 ± 0,5 mval/l nach 44 Stunden.

C 2: 5,9 ± 1,0 mval/l fanden wir bei dieser Konzentration nach 12 Std. bei den Scheinoperierten. Im weiteren Verlauf zeigte sich ein 28 Std.-Wert von 6,1 ± 0,5 mval/l und nach 44 Stunden ein Serumkaliumwert von 5,2 ± 0,8 mval/l. Höhere Serumkaliumwerte hatten die Ureterligierten schon nach der 12. Stunde aufzuweisen (8,3 ± 1,2 mval/l) und 6,1 ± 1,2 mval/l nach der 28. Std,der 44 Std.-Wert lag bei 8,8 ± 2,0 mval/l. Die Ergebnisse bei den nephrektomierten Tieren waren etwas niedriger als bei den Ureterligierten: 5,2 ± 0,4 mval/l (12. Std.), 7,3 ± 1,4 mval/l (28. Std.) und 5,9 ± 0,8 mval/l (44. Std.).

C 3: Die Scheinoperierten hatten hier mit Zunahme der Versuchsdauer Kaliumwerte von 4,9 ± 0,4 mval/l und 5,9 ± 0,6 mval/l, die Ureterligierten von 5,4 ± 0,6 mval/l und 7,6 ± 2,3 mval/l, die Nephrektomierten: 5,3 ± 0,9 mval/l und 7,5 ± 1,0 mval/l.

3.7. Verhalten des Serum-Pyruvat

Die Applikation der Konzentration C 1 ergab für die Scheinoperierten folgende Werte: 147,5 ± 4,6 µmol/l nach der 12. Std., 162,7 ± 3,2 µmol/l als 28 Std.-Wert und 128,8 ± 17,7 µmol/l nach der 44. Stunde. Bei den ureterligierten Tieren fanden wir als 12 Std.-Wert 133 ± 31 µmol/l, die 28 Std.-Probe ergab 134,3 ± 25 µmol/l und der 44 Std.-Wert lag bei 122,9 ± 19 µmol/l. Die Nephrektomierten zeigten Pyruvatkonzentrationen von 116,0 ± 33,1 µmol/l nach 12 Std., 97,6 ± 11,2 µmol/l nach 28 Stunden und 109,7 ± 14,3 µmol/l nach 44 Stunden.

Bei der mittleren Konzentration C 2 zeigten die Proben bei den Scheinoperierten nach 12 Std. 144,6 ± 47 µmol/l, nach 28 Std. 158,4 ± 40,5 µmol/l und nach 44 Std. einen Serumpyruvatwert von 160,2 ± 29,3 µmol/l. Die ureterligierten Ratten hatten einen 12 Std.-Wert von 134,6 ± 48 µmol/l, der dann nach 28 Stunden 204,4 ± 51,3 µmol/l und nach 44 Std. 152,7 ± 50,3 µmol/l betrug. Die nephrektomierten Tiere wiesen Werte von 126,1 ± 33,1 µmol/l (12 Std.), 134,9 ± 34,3 µmol/l (28 Std.) und 140,8 ± 18,1 µmol/l nach 44 Stunden auf.
Bei der höchsten Konzentration C 3 konnten wiederum nur die 12 und 28 Std.-Tiere gemessen werden. Deren Konzentrationen betrugen bei den Scheinoperierten jeweils 158,9 ± 45 µmol/l und 294,8 ± 46,6 µmol/l, bei den ureterligierten Tieren 142,0 ± 30 µmol/l und 375,1 ± 52 µmol/l und bei den Nephrektomierten 115,8 ± 17,0 µmol/l und 367,7 ± 62,7 µmol/l.

3.8. Verhalten des Serum Laktat

Konzentration C 1 : Hier lag der Laktatspiegel bei den Scheinoperierten nach 12 Std. bei 2,20 ± 0,30 mmol/l, sank dann bei den 28 Std.-Tieren auf 1,98 ± 0,75 mmol/l und schließlich nach 44 Stunden auf 1,66 ± 0,23 mmol/l. Die Ureterligierten hatten eine 12 Std.-Laktatkonzentration von 3,31 ± 1,10 mmol/l, die dann in der 28. und 44. Stunde jeweils bei 1,42 ± 0,31 mmol/l lag.
1,70 ± 0,34 war die Initialkonzentration (12 Std.) bei den nephrektomierten Ratten, 1,42 ± 0,17 mmol/l nach 28 Std. und 1,30 ± 0,35 mmol/l nach 44 Stunden.
Die Fütterung der Konzentration C 2 ergab für die Scheinoperierten nach 12 Std. einen Wert von 2,19 ± 0,21 mmol/l, 1,97 ± 0,21 mmol/l nach 28 Std. und 3,37 ± 1,78 mmol/l nach 44 Stunden. Die Laktatkonzentration der ureterligierten Tiere betrug nach 12 Std. 2,15 ± 0,18 mmol/l, nach 28 Std. 1,77 ± 0,49 mmol/l und nach 44 Std. 4,63 ± 2,79 mmol/l.

2,19 ± 0,29 mmol/l fanden wir als 12 Std.-Konzentration bei den Nephrektomierten, 1,27 ± 0,32 mmol/l nach 28 Std. und 2,01 ± 1,0 mmol/l nach 44 Stunden.
Bei der hohen Konzentration C 3 fanden wir auch hohe Laktatwerte. So zeigten die Scheinoperierten Werte von (12 Std.) 3,91 ± 0,99 mmol/l und 5,99 ± 2,12 mmol/l nach 28 Std. Der 12 Std.-Wert der Ureterligierten lag bei 3,29 ± 0,55 mmol/l, der 28 Std.-Wert bei 4,93 ± 0,97 mmol/l. Eine Laktatkonzentration von 2,61 ± 0,42 mmol/l zeigten die Nephrektomierten nach 12 Std. und von 5,64 ± 2,13 mmol/l nach 28 Stunden.

3.9. Verhalten des Leber-, Muskel- und Nierenproteins

C 1 Leberprotein:
Bei den Scheinoperierten beobachteten wir nach 12 Std. eine Proteinkonzentration von 52,4 ± 9,4 mg/ml Rohextrakt, die bei den 28 Std.-Tieren 48,1 ± 8,7 mg/ml betrug und letztlich 65,5 ± 15,8 mg/ml. Die Ureterligierten wiesen mit 42,5 ± 6,6 mg/ml einen niedrigeren 12 Std.-Wert auf, der dann aber bei den 28 Std.-Tieren 64,5 ± 20,0 mg/ml und bei den 44 Std.-Tieren 40,7 ± 11,6 mg/ml betrug. Die Werte für die Nephrektomierten bewegten sich zwischen 53,2 ± 9,2 mg/ml bei 12 Std. und 51,5 ± 6,4 bzw. 50,4 ± 4,4 mg/ml in der angegebenen zeitlichen Reihenfolge.
C 1 Muskelprotein:
Hier fanden wir bei den Scheinoperierten nach 12 Std. 35,8 ± 2,8 mg/ml, dann 14,4 ± 2,2 mg/ml nach 28 Stunden und 19,0 ± 1,8 mg/ml nach 44 Std. Die Ureterligierten hatten niedrigere Werte (18,0 ± 1,7 mg/ml nach 12 Std., 14,4 ± 2,2 mg/ml nach 28 Std. und 16,3 ± 2,6 mg/ml nach 44 Std.). Die nephrektomierten Tiere zeigten dagegen einen relativ hohen 12 Std.-Wert (41,2 ± 3,9 mg/ml) und 28 Std.-Wert (33,5 ± 3,8 mg/ml), nach 44 Std lediglich noch 17,9 ± 1,2 mg/ml.

C 1 Nierenprotein:
Die Scheinoperierten zeigten ansteigende Proteinkonzentrationen (29,7 ± 6,2 mg/ml auf 36,9 ± 5,6 mg/ml bzw. 36,2 ± 3,9 mg/ml innerhalb von 44 Std.).
Auch der Proteingehalt der Ureterligierten hatte einen vergleichbaren Verlauf (25,7 ± 4,5 mg/ml (12 Std.), 37,4 ± 7,1 mg/ml (28 Std.) und 31,2 ± 2,5 mg/ml nach 44 Std.).
C 2 Leberprotein:
Bei dieser mittleren Konzentration zeigten die Scheinoperierten nach 12 Std. einen Proteingehalt von 68,9 ± 1,8 mg/ml, der bei den 28 Std.-Tieren bei 50,4 ± 8,0 mg/ml und nach 44 Std. bei 62,6 ± 12,9 mg/ml lag. Der Leberproteingehalt bei den Ureterligierten betrug nach 12 Std. 61,4 ± 14,7 mg/ml, nach 28 Std. 50,5 ± 5,0 mg/ml und nach 44 Std. 53,7 ± 8,8 mg/ml. Die Bestimmung des Leberproteins ergab bei den nephrektomierten Ratten in der o.a. Reihenfolge 53,4 ± 7,6 mg/ml, 53,4 ± 6,7 mg/ml und 58,4 ± 18,2 mg/ml.
C 2 Muskelprotein:
22,8 ± 10,0 mg/ml war der 12 Std.-Wert bei den Scheinoperierten, der dann bei den 28 Std.-Tieren 22,8 ± 2,8 mg/ml und bei den 44 Std.-Tieren 10,1 ± 1,1 mg/ml betrug. Die ureterligierten Ratten hatten einen 12 Std.-Wert von 14,9 ± 2,1 mg/ml, nach 28 Std. von 22,2 ± 1,2 mg/ml und nach 44 Std. 1o, 5 ± 1,8 mg/ml. Die nephrektomierten Tiere zeigten einen Muskelproteingehalt von 21,4 ± 3,9 mg/ml (12 Std.), von 20,2 ± 3,9 mg/ml (28 Std.) und 10,4 ± 1,2 mg/ml nach 44 Stunden.
C 2 Nierenprotein:
In der Niere der Scheinoperierten fand sich nach 12 Std. ein Proteingehalt von 36,0 ± 3,6 mg/ml, dann von 33,3 ± 6,4 mg/ml und schließlich 23,0 ± 3,4 mg/ml nach 44 Std.
Die Ureterligierten wiesen einen Proteingehalt der Nieren von 25,7 ± 5,6 mg/ml nach der 12. Std., von 22,4 ± 2,6 mg/ml nach der 28. Std. und von 18,6 ± 1,5 mg/ml nach der 44. Std. auf.

C 3 Leberprotein:
Von 43,2 ± 13,0 mg/ml nach der 12. Std. stiegen hier die Proteingehalte auf 52,7 ± 3,3 mg/ml nach der 28. Std.
Die Ureterligierten hatten einen 12 Std.-Wert von 46,8 ± 7,2 mg/ml und einen 28 Std.-Wert von 51,9 ± 13,2 mg/ml.
Die Messung bei den nephrektomierten Ratten ergab hierbei eine Proteinkonzentration von 48,3 ± 6,4 mg/ml nach 12 und 59,6 ± 12,1 mg/ml nach 28 Stunden.
C 3 Muskelprotein:
18,9 ± 2,3 mg/ml fanden wir bei den Scheinoperierten als 12 Std.- und 19,9 ± 1,0 mg/ml als 28 Std.-Wert.
Die ureterligierten Ratten hatten nach 12 Stunden einen Muskelproteingehalt von 21,5 ± 0,9 mg/ml und nach 28 Std. von 23,0 ± 1,2 mg/ml.
Unsere Messungen ergaben bei den Nephrektomierten nach 12 Std. 17,1 ± 6,4 mg/ml und nach 28 Std. 20,6 ± 0,6 mg/ml.
C 3 Nierenprotein:
18,8 ± 1,2 mg/ml und 27,9 ± 7,4 mg/ml waren hier die Werte nach der 12. und 28. Stunde nach Scheinoperation.
Die Ureterligierten wiesen einen Nierenproteingehalt von 23,4 ± 3,1 mg/ml (12 Std.) und 24,7 ± 1,6 mg/ml (28 Std.) auf.

3.10. Verhalten des Gesamtkohlenhydratgehaltes

C 1 Lebergesamtkohlenhydratgehalt:
Nach 12 Std. fanden wir bei den Scheinoperierten einen Gesamtkohlenhydratgehalt von 1,88 ± 0,56 mg/ml, der nach 28 Std. 4,76 ± 1,81 mg/ml und nach 44 Std. 1,29 ± 0,65 mg/ml betrug.
Die Ureterligierten wiesen hierbei einen Wert von 1,64 ± 0,71 mg/ml nach 12 Std., von 1,69 ± 0,73 mg/ml nach 28 Std. und 4,12 ± 1,28 mg/ml nach 44 Std. auf.
Die Nephrektomierten hatten in der o.a. Sequenz Gesamtkohlenhydratgehalte von 0,99 ± 0,09 mg/ml, 1,87 ± 0,53 mg/ml und 1,26 ± 0,37 mg/ml.

C 1 Muskelgesamtkohlenhydratgehalt:
1,03 ± 0,32 mg/ml nach 12 Std., 1,17 ± 0,31 mg/ml nach 28 Std. und 1,40 ± 0,36 mg/ml nach 44 Std. fanden wir als durchschnittlichen Gesamtkohlenhydratgehalt bei den Scheinoperierten.
Die Ureterligierten hatten nach der ersten Untersuchung (12 Std.) 1,02 ± 0,05 mg/ml, 0,76 ± 0,11 mg/ml nach 28 Std. und 0,37 ± 0,03 mg/ml nach 44 Std.
Die nephrektomierten Ratten wiesen als 12 Std.-Wert 0,69 ± 0,06 mg/ml, nach 28 Std. 1,59 ± 0,50 mg/ml und nach 44 Std. 0,66 ± 0,21 mg/ml auf.
C 1 Nierengesamtkohlenhydratgehalt:
Die Scheinoperierten hatten hier Werte von 0,19 ± 0,01 mg/ml nach 12 Std. und nach 28 Std. 0,56 ± 0,07 mg/ml. Der 44 Std.-Wert betrug 0,11 ± 0,04 mg/ml.
0,32 ± 0,04 mg/ml war bei den Ureterligierten im ersten zeitlichen Abschnitt zu messen, im zweiten 0,50 ± 0,19 mg/ml und im letzten 0,29 ± 0,01 mg/ml.
C 2 Lebergesamtkohlenhydratgehalt:
2,10 ± 0,42 mg/ml war hier der erste Wert der Scheinoperierten, der dann nach 28 Std. bei 1,25 ± 0,21 mg/ml lag und schließlich 4,72 ± 0,63 mg/ml nach 44 Std. erreichte.
Die ureterligierten Tiere hatten nach Verfütterung der mittleren Konzentration einen Gesamtkohlenhydratgehalt von
0,39 ± 0,10 mg/ml nach 12 Std., nach 28 Std. einen Wert von
1,73 ± 0,61 mg/ml und nach 44 Std. einen Wert von
1,67 ± 0,22 mg/ml.
0,17 ± 0,01 mg/ml, 1,96 ± 1,0 mg/ml und 2,41 ± 0,86 mg/ml waren die Gesamtkohlenhydratgehalte der Nephrektomierten in der gleichen zeitlichen Reihenfolge.
C 2 Muskelgesamtkohlenhydratgehalt:
Im Muskel der Scheinoperierten fanden wir 1,38 ± 0,45 mg/ml, 1,10 ± 0,22 mg/ml und 0,84 ± 0,21 mg/ml in der o.a. zeitlichen Sequenz.
1,42 ± 0,26 mg/ml, 0,83 ± 0,25 mg/ml und 0,95 ± 0,13 mg/ml

waren die in der gleichen Zeitabfolge gemessenen Werte bei den Ureterligierten.
2,24 ± 0,45 mg/ml war der 12 Std.-Wert der Nephrektomierten, nach 28 Std. fanden wir 1,19 ± 0,24 mg/ml und 0,79 ± 0,16 mg/ml nach 44 Std.
C 2 Nierengesamtkohlenhydratgehalt:
In den Nieren der Scheinoperierten ergaben sich Werte von 0,18 ± 0,04 mg/ml nach 12 Std., 0,29 ± 0,05 mg/ml nach 28 Std. und 0,30 ± 0,13 mg/ml nach 44 Std.
Die Ureterligierten hatten einen höheren Anstieg des Gesamtkohlenhydratgehaltes, von 0,15 ± 0,06 mg/ml (12 Std.) auf 0,53 ± 0,14 mg/ml (28 Std.) und letztlich auf 1,09 ± 0,46 mg/ml nach der 44. Stunde.
C 3 Lebergesamtkohlenhydratgehalt:
Der Initialwert lag bei den Scheinoperierten bei 4,32 ± 1,39 mg/ml und sank auf 2,80 ± 1,21 mg/ml bei den 28 Std.-Tieren.
Die Ureterligierten hatten einen Abfall von 0,72 ± 0,37 mg/ml nach der 12. Std. auf 0,66 ± 0,29 mg/ml (28. Std.).
Ein Anstieg des Gesamtkohlenhydratgehaltes von 0,92 ± 0,11 mg/ml (12. Std.) auf 1,22 ± 0,67 mg/ml war bei den Nephrektomierten zu verzeichnen.
C 3 Muskelgesamtkohlenhydratgehalt:
0,89 ± 0,20 mg/ml fanden wir bei den Scheinoperierten als 12 Std.-Wert, der nach 28 Std. auf 0,57 ± 0,18 mg/ml fiel.
Die Ureterligierten wiesen einen mäßigen Abfall von 0,96 ± 0,36 mg/ml (12 Std.) auf 0,90 ± 0,39 mg/ml auf (28 Std.).
Einen stärkeren Abfall beobachteten wir bei den Nephrektomierten, von 1,02 ± 0,40 mg/ml nach der 12. Stunde auf 0,16 ± 0,02 mg/ml nach der 28. Stunde.
C 3 Nierengesamtkohlenhydratgehalt:
Unter Applikation der hohen Natrium-Pyruvatkonzentration fanden wir bei den Scheinoperierten in den Nieren einen Gesamtkohlenhydratgehalt von 0,48 ± 0,13 mg/ml (12 Std.) und 0,16 ± 0,09 mg/ml (28. Std.). Die Ureterligierten hatten in der o.a. Sequenz dieser Gruppe Werte von 0,28 ± 0,10 mg/ml und 0,28 ± 0,11 mg/ml.

3.11. Verhalten des Glykogens

C 1 Leberglykogen:

Der 12 Std.-Gehalt an Glykogen war bei den Scheinoperierten 42,7 ± 15,5 µg/ml Rohextrakt, der nach 28 Std. auf 14,8 ± 3,6 µg/ml sank. Der 44 Std.-Meßwert betrug dann 11,1 ± 2,5 µg/ml.

13,9 ± 1,0 µg/ml fanden wir als den zeitlich frühesten Glykogengehalt bei den Ureterligierten, nach 28 Std. lag der Wert bei 31,0 ± 11,0 µg/ml und nach 44 Std. bei 25,9 ± 1,6 µg/ml.

Etwas niedrigere Werte zeigten uns die nephrektomierten Ratten: 6,6 ± 0,3 µg/ml nach der 12. Std., 20,0 ± 8,8 µg/ml nach der 28. Std. und 16,2 ± 0,6 µg/ml nach der 44. Std.

C 1 Muskelglykogen:

Als Initialwert bot sich uns bei den Scheinoperierten ein Glykogengehalt von 34,1 ± 7,0 µg/ml, der im mittleren Zeitraum gemessene Gehalt betrug 25,3 ± 5,0 µg/ml und nach 44 Std. 40,1 ± 13,5 µg/ml.

In aufsteigender zeitlicher Reihenfolge hatten wir bei den Ureterligierten folgende Glykogengehalte im Muskel: 20,5 ± 2,2 µg/ml, 10,6 ± 2,7 µg/ml und 2,7 ± 0,2 µg/ml.

Dem Zeitraum entsprechend betrugen die Werte für die Nephrektomierten : 30,8 ± 4,9 µg/ml, 9,6 ± 2,4 µg/ml und 2,5 ± 0,2 µg/ml.

C 1 Nierenglykogen:

Gemäß der o.a. zeitlichen Sequenz hatten wir bei den Scheinoperierten 4,8 ± 1,6 µg/ml, 19,2 ± 0,4 µg/ml und 12,2 ± 3,4 µg/ml als Glykogengehalte gemessen.

Mit 3,2 ± 0,5 µg/ml lagen die 12 Std.-Werte bei den Ureterligierten um ca. 34 % niedriger. Der 28 Std.-Wert betrug 19,6 ± 6,2 µg/ml und der 44 Std.-Wert 15,4 ± 6,7 µg/ml.

C 2 Leberglykogen:

Nach Verfütterung der mittleren Pyruvatkonzentration fanden wir nach 12 Std. einen Wert von 11,3 ± 2,7 µg/ml, nach 28 Std. von 12,5 ± 2,9 µg/ml und nach 44 Std. immerhin 605,5 ± 26,9 µg/ml bei den Scheinoperierten.

Die Ureterligierten zeigten hier Werte von 42,1 ± 8,4 µg/ml, 11,8 ± 2,3 µg/ml und 21,4 ± 6,3 µg/ml nach 12, 28 und 44 Std. Auch die Nephrektomierten wiesen Anstiege des Glykogengehaltes auf, von 11,9 ± 2,4 µg/ml (12 Std.) auf 16,2 ± 6,8 µg/ml (28 Std.) und 79,6 ± 27,7 µg/ml nach der 44. Std.

C 2 Muskelglykogen:

18,4 ± 4,8 µg/ml war der nach 12 Std. gefundene Wert bei den Scheinoperierten, nach 28 Std. lag er bei 12,2 ± 3,4 µg/ml und nach 44 Std. bei 10,4 ± 3,1 µg/ml.

Die Messung bei den Ureterligierten ergab 12, 3 ± 1,6 µg/ml nach 12 Std. und 9,6 ± 1,8 µg/ml nach 28 Std. Der 44 Std.-Wert betrug hier 11,2 ± 4,6 µg/ml.

Die Nephrektomierten hatten in dieser Reihe initial einen relativ hohen Glykogengehalt von 24,0 ± 1,8 µg/ml, der nach 28 Std. auf 4,1 ± 1,9 µg/ml herabsank. Nach 44 Std. ermittelten wir dann einen Wert von 11,3 ± 5,2 µg/ml.

C 2 Nierenglykogen:

Ein Anstieg von 8,3 ± 2,6 µg/ml auf 10,8 ± 4,9 µg/ml zeigte sich in den beiden ersten Zeiträumen. Nach 44 Std. war der Wert bei den Scheinoperierten auf 7,8 ± 2,4 µg/ml abgefallen. Die Ureterligierten dagegen hatten einen beständigen Anstieg von 2,1 ± 0,2 µg/ml auf 8,0 ± 2,0 µg/ml bis 14,4 ± 7,0 µg/ml in den untersuchten Zeiträumen.

C 3 Leberglykogen:

In den 12 und 28-stündigen Meßperioden fanden wir für die Scheinoperierten Werte von 14,5 ± 6,2 µg/ml und 21,4 ± 6,8 µg/ml.

Die Ureterligierten zeigten nach 12 Std. 21,6 ± 4,3 µg/ml und nach 28 Std. 9,2 ± 4,5 µg/ml Leberglykogengehalt.

Bei den Nephrektomierten ergab sich hier ein Anstieg von 14,2 ± 1,9 µg/ml auf 37,0 ± 8,3 µg/ml nach 12 bzw. 28 Std.

C 3 Muskelglykogen:

Ein Abfall von 19,2 ± 6,2 µg/ml auf 16,0 ± 6,2 µg/ml konnte bei den Scheinoperierten registriert werden.

Hingegen stiegen die Werte der Ureterligierten von 11,3 ± 4,7 µg/ml auf 14,3 ± 6,5 µg/ml und die der Nephrektomierten von 13,3 ± 4,8 µg/ml auf 20,4 ± 5,6 µg/ml in den bekannten Zeit-

intervallen.
C 3 Nierenglykogen:
Die beiden verfügbaren Gruppen hatten jeweils Anstiege zu verzeichnen:
Scheinoperierte von 15,2 ± 2,9 µg/ml auf 26,1 ± 4,6 µg/ml und Ureterligierte von 23,4 ± 7,2 µg/ml auf 26,8 ± 2,2 µg/ml nach 12 bzw. 28 Stunden.

3.12. Verhalten der Glykogensynthetase

I-Form ("independend" von Glukose-6-P, aktive Form)
D-Form ("dependend" von Glukose-6-P, inaktive Form)
D- und I-Form (Gesamtaktivität des Enzyms)
C 1 Leberglykogensynthetase:
0,42 ± 0,09 nMol/min/mg fanden wir als 12 Std.-Wert der I-Form bei den Scheinoperierten, nach 28 Std. 0,72 ± 0,27 nMol/min/m und nach 44 Std. 0,53 ± 0,20 nMol/min/mg; bei der D-Form entsprechend 1,14 ± 0,27 nMol/min/mg, 1,44 ± 0,61 nMol/min/mg und 1,11 ± 0,44 nMol/min/mg.
Die Werte der Ureterligierten waren 0,65 ± 0,11 nMol/min/mg nach 12 Std., nach 28 Std. 0,81 ± 0,30 nMol/min/mg und nach 44 Std. 0,67 ± 0,12 nMol/min/mg gemessen als I-Form. Die D-Form zeigte 1,45 ± 0,35 nMol/min/mg, 1,31 ± 0,54 nMol/min/mg und 1,36 ± 0,33 nMol/min/mg im gleichen Zeitintervall.
Einen Anstieg von 0,42 ± 0,05 nMol/min/mg auf 0,72 ± 0,21 nMol/min/mg zeigte uns die I-Form bei den Nephrektomierten. Der 44 Std.-Wert betrug dann 0,83 ± 0,22 nMol/min/mg. Bei der D-Form fanden wir spezifische Aktivitäten von 0,83 ± 0,24 nMol/min/mg, 1,49 ± 0,34 nMol/min/mg und 1,33 ± 0,24 nMol/min/mg.
C 1 Muskelglykogensynthetase:
Für die I-Form fanden wir bei den Scheinoperierten 3,18 ± 0,93 nMol/min/mg, 5,68 ± 1,84 nMol/min/mg und 6,68 ± 2,47 nMol/min/mg, für die D-Form 4,16 ± 1,10 nMol/min/mg, 7,27 ± 2,01 nMol/min/mg und 7,60 ± 2,11 nMol/min/mg im 12, 28 und 44 Std.-Intervall.

Die Ureterligierten zeigten einen 12 Std.-Wert der I-Form von 2,37 ± 0,70 nMol/min/mg, dieser stieg auf 5,05 ± 2,34 nMol/min/mg nach der 28. Std. und sank wieder auf 2,76 ± 0,54 nMol/min/mg nach der 44. Std. Ähnliches beobachteten wir bei der D-Form: 2,37 ± 0,73 nMol/min/mg initial, dann Anstieg auf 5,01 ± 2,2 nMol/min/mg (28 Std.) mit Absinken auf 2,92 ± 1,6 nMol/min/mg (44 Std.).
Die nephrektomierten Ratten boten uns ein Bild eines konstanten Enzymaktivitätsanstieges:
1,10 ± 0,47 nMol/min/mg, 1,44 ± 0,78 nMol/min/mg und 2,95 ± 0,83 nMol/min/mg bei der I-Form und
1,27 ± 0,48 nMol/min/mg, 1,65 ± 0,79 nMol/min/mg und 3,54 ± 1,52 nMol/min/mg bei der D-Form.

C 1 Nierenglykogensynthetase:

Sowohl die I- als auch die D-Form zeigten uns bei den Scheinoperierten einen geringen Aktivitätsanstieg:
I-Form: 0,11 ± 0,02 nMol/min/mg, 0,15 ± 0,04 nMol/min/mg und 0,16 ± 0,03 nMol/min/mg
D-Form: 0,22 ± 0,06 nMol/min/mg, 0,26 ± 0,13 nMol/min/mg und 0,32 ± 0,09 nMol/min/mg.
Bei den Ureterligierten fanden wir nach 12 Std. eine I-Aktivität von 0,11 ± 0,03 nMol/min/mg. Nach 28 Std. bot sich uns eine I-Aktivität von 0,14 ± 0,04 nMol/min/mg und nach 44 Std. von 0,12 ± 0,02 nMol/min/mg.
Entsprechend fanden wir D-Aktivitäten von 0,17 ± 0,07 nMol/min/mg (12 Std.), 0,23 ± 0,04 nMol/min/mg (28 Std.) und 0,22 ± 0,03 nMol/min/mg nach 44 Std.

C 2 Leberglykogensynthetase:

Nach Verfütterung der mittleren Pyruvatkonzentration hatten wir bei den Scheinoperierten nach 12 Std. eine Synthetase-aktivität von 0,21 ± 0,07 nMol/min/mg gemessen (I-Form).
Einen 100 % Anstieg fanden wir dann nach 28 Std., 0,43 ± 0,08 nMol/min/mg, die zuletzt gemessene Aktivität betrug 0,65 ± 0,27 nMol/min/mg.
Die D-Form lag bei 0,84 ± 0,18 nMol/min/mg, 1,19 ± 0,20 nMol/min/mg und 0,93 ± 0,29 nMol/min/mg.

Die Ureterligierten hatten eine 12 Std.-I-Aktivität von 0,30 ± 0,09 nMol/min/mg, die nach 28 Std. und 44 Std. je 0,60 ± 0,14 nMol/min/mg und 0,49 ± 0,22 nMol/min/mg betrug. Die D-Form des Enzyms war hingegen 0,98 ± 0,31 nMol/min/mg, 1,29 ± 0,08 nMol/min/mg und 1,03 ± 0,38 nMol/min/mg.
Die Nephrektomierten zeigten folgendes Ergebnis:
I-Form: 0,34 ± 0,10 nMol/min/mg, 0,71 ± 0,22 nMol/min/mg und 0,28 ± 0,10 nMol/min/mg,
D-Form: 1,06 ± 0,40 nMol/min/mg, 1,17 ± 0,31 nMol/min/mg und 0,71 ± 0,12 nMol/min/mg
in den entsprechenden Untersuchungsperioden.
C 2 Muskelglykogensynthetase:
Ein Anstieg der Aktivitäten beider Enzymformen bot sich uns bei den Scheinoperierten:
I-Form: 5,66 ± 1,99 nMol/min/mg, 6,76 ± 1,23 nMol/min/mg und 11,70 ± 1,85 nMol/min/mg
D-Form: 6,53 ± 2,50 nMol/min/mg, 7,86 ± 0,98 nMol/min/mg und 13,90 ± 0,18 nMol/min/mg.
Die ureterligierten Ratten zeigten uns ebenfalls Anstiege in beiden Enzymformen:
I-Form: 4,29 ± 1,04 nMol/min/mg, 7,54 ± 0,54 nMol/min/mg und 8,99 ± 1,79 nMol/min/mg
D-Form: 4,67 ± 0,06 nMol/min/mg, 7,20 ± 0,98 nMol/min/mg und 9,72 ± 2,37 nMol/min/mg.
Bei den Nephrektomierten fanden wir einen Anstieg erst nach 44 Std.
I-Form: 4,61 ± 1,13 nMol/min/mg, 4,18 ± 0,21 nMol/min/mg und 9,72 ± 1,30 nMol/min/mg
D-Form: 4,99 ± 1,10 nMol/min/mg, 4,72 ± 1,26 nMol/min/mg und 11,70 ± 5,62 nMol/min/mg.
C 2 Nierenglykogensynthetase:
Der erste gemessene Wert der I-Form-Aktivität war bei den Scheinoperierten 0,08 ± 0,02 nMol/min/mg. Nach 28 Std. fanden wir 0,17 ± 0,03 nMol/min/mg und nach 44 Std. 0,20 ± 0,08 nMol/min/mg. Die Aktivitäten der D-Form lagen bei 0,31 ± 0,01 nMol/min/mg, 0,32 ± 0,07 nMol/min/mg und 0,46 ± 0,08 nMol/min/mg nach 12, 28 und 44 Std.

Die I-Form der Glykogensynthetase der Ureterligierten zeigte folgende Aktivitäten: 0,61 ± 0,01 nMol/min/mg, 0,19 ± 0,04 nMol/min/mg und 0,33 ± 0,07 nMol/min/mg, die D-Form 0,30 ± 0,07 nMol/min/mg, 0,30 ± 0,08 nMol/min/mg und 0,58 ± 0,09 nMol/min/mg
in der o.a. zeitlichen Sequenz.

3.13. Verhalten des Phosphats

C 1 Leberphosphat:
Einen beständigen Anstieg fanden wir bei den Scheinoperierten: 37,7 ± 3,7 nMol/mg Protein, 57,8 ± 7,3 nMol/mg und 94,2 ± 10,1 nMol/mg.
Der 12 Std.-Wert der Ureterligierten war 64,6 ± 7,2 nMol/mg, nach 28 Std. 68,8 ± 6,3 nMol/mg und nach 44 Std. 61,2 ± 2,1 nMol/mg.
Bei den Nephrektomierten fanden wir insgesamt niedrigere Werte: 41,9 ± 7,3 nMol/mg, 40,0 ± 6,7 nMol/mg und 38,6 ± 4,6 nMol/mg nach 12, 28 und 44 Stunden.
C 1 Muskelphosphat:
Im Muskel der Scheinoperierten fanden wir 68,9 ± 6,7 nMol/mg nach 12 Std., 150,5 ± 16,7 nMol/mg nach 28 Std. und nach dem längsten Intervall 148,5 ± 21,2 nMol/mg.
191,5 ± 30,6 nMol/mg maßen wir bei den Ureterligierten nach 12 Std., 138,5 ± 20,4 nMol/mg nach 28 Std. und nach 44 Std. 137,7 ± 14,8 nMol/mg.
Bei den Nephrektomierten ergaben sich 79,8 ± 10,8 nMol/mg nach 12 Std., 52,2 ± 8,4 nMol/mg nach 28 Std. und 154,5 ± 20,6 nMol/mg nach 44 Std.
C 1 Nierenphosphat:
Zu den beschriebenen Zeitpunkten fanden wir bei den Scheinoperierten einen Abfall der Phosphatgehalte von 192,7 ± 37,3 nMol/mg, 82,9 ± 14,8 nMol/mg und schließlich 71,5 ± 12,2 nMol/mg.
Die Ureterligierten zeigten erst einen Abfall von 154,2 ± 28,7 nMol/mg auf 60,8 ± 14,7 nMol/mg und dann einen

leichten Anstieg auf 78,8 ± 18,3 nMol/mg.
C 2 Leberphosphat:
Ebenso wie bei C 1-Applikation fanden wir einen Abfall von 69,6 ± 7,2 nMol/mg auf 52,6 ± 8,5 nMol/mg und dann auf 34,7 ± 6,4 nMol/mg.
Die Werte der Ureterligierten waren wie folgt:
68,5 ± 8,3 nMol/mg (12 Std.), 40,5 ± 4,8 nMol/mg (28 Std.) und 91, 9 ± 10,4 nMol/mg (44 Std.).
Ähnliche Phosphatgehalte ergaben sich bei den Nephrektomierten:
78,1 ± 5,3 nMol/mg, 36,3 ± 6,7 nMol/mg und 87,4 ± 10,1 nMol/mg.
C 2 Muskelphosphat:
Die Scheinoperierten wiesen Phosphatkonzentrationen von 111,8 ± 26,1 nMol/mg nach 12 Std., 66,7 ± 12,2 nMol/mg nach 28 Std. und 154,2 nMol/mg nach 44 Std.
Ähnlich waren die Konzentrationen bei den Ureterligierten:
126,5 ± 31,4 nMol/mg, 94,4 ± 12,1 nMol/mg und 196,4 ± 22,4 nMol/mg.
Phosphatanstiege fanden wir bei den Nephrektomierten:
90,9 ± 12,4 nMol/mg, 81,5 ± 17,1 nMol/mg und 206,5 ± 45,7 nMol/mg.
C 2 Nierenphosphat:
Wir ermittelten als 12 Std.-Wert bei den Scheinoperierten:
87,1 ± 16,2 nMol/mg, 73,0 ± 17,2 nMol/mg nach 28 Std. und 77,0 ± 5,4 nMol/mg nach 44 Std.
Die Ureterligierten zeigten folgende Phosphatparameter:
76,0 ± 11,3 nMol/mg (12 Std.), 64,6 ± 11,3 nMol/mg (28 Std.) und 89,0 ± 17,9 nMol/mg (44 Std.)

3.14. Verhalten der Phosphorylase a und b

Phosphorylase a (aktive Form)
Phosphorylase b (inaktive Form)
C 1 Leberphosphorylase:
Nach Verfütterung der niedrigsten Pyruvatkonzentration bestimmten wir bei den Scheinoperierten für die a-Form nach 12 Std. eine Aktivität von 166,0 ± 67,5 nMol/min/mg, nach

28 Std. 334,7 ± 64,5 nMol/min/mg und nach 44 Std.
106,8 ± 22,8 nMol/min/mg. Bei der b-Form entsprechend
40,0 ± 6,6 nMol/min/mg, 143,1 ± 25,5 nMol/min/mg und
34,8 ± 6,8 nMol/min/mg.
Die Ureterligierten zeigten hier einen 12 Std.-Aktivitäts-
wert von 485,5 ± 83,1 nMol/min/mg (a-Form) und
214,8 ± 39,9 nMol/min/mg (b-Form), nach 28 Std.
96,0 ± 15,3 nMol/min/mg (a-Form) und 10,1 ± 1,4 nMol/min/mg
(b-Form) und nach 44 Std. 691,1 ± 77,2 nMol/min/mg (a-Form)
und 755,8 ± 186,6 nMol/min/mg (b-Form).
Für die Nephrektomierten lag die 12 Std.-Aktivität bei
708,8 ± 89,3 nMol/min/mg (a-Form) und
264,0 ± 30,8 nMol/min/mg (b-Form), der 28 Std.-Wert bei
428,0 ± 61,6 nMol/min/mg (a-Form),
216,1 ± 37,7 nMol/min/mg (b-Form), der 44 Std.-Wert bei
634,6 ± 72,7 nMol/min/mg (a-Form) und
661,4 ± 22,4 nMol/min/mg (b-Form).
C 1 Muskelphosphorylase:
Scheinoperierte:
a-Form: 345,8 ± 28,5 nMol/min/mg (12 Std.), nach 28 Std.
1310,3 ± 267,3 nMol/min/mg und nach 44 Std.
1297,0 ± 489,2 nMol/min/mg
b-Form: 748,6 ± 84,2 nMol/min/mg, 2505,4 ± 296,9 nMol/min/mg
1876,3 ± 521,5 nMol/min/mg (12, 28 und 44 Std.)
Ureterligierte:
a-Form: 2374,3 ± 161,7 nMol/min/mg, 2176,5 ± 346,0 nMol/min/mg
und 1457,6 ± 496,7 nMol/min/mg
b-Form: 2339,3 ± 596,9 nMol/min/mg, 2423,6 ± 337,7 nMol/min/mg
und 1224,4 ± 234,1 nMol/min/mg
(12, 28 und 44 Std.).
Nephrektomierte:
a-Form: 803,4 ± 155,4 nMol/min/mg, 646,7 ± 34,7 nMol/min/mg
und 1406,4 ± 617,3 nMol/min/mg
b-Form: 660,3 ± 91,7 nMol/min/mg, 129,2 ± 23,1 nMol/min/mg
und 1142,8 ± 234,1 nMol/min/mg
(12, 28 und 44 Std.).

C 1 Nierenphosphorylase:
Als 12 Std.-Wert fanden wir hier, begonnen bei den Scheinoperierten, für die a-Form 985,1 ± 145,1 nMol/min/mg und die b-Form 265,2 ± 60,7 nMol/min/mg. Der 28 Std.-Wert betrug 243,5 ± 89,7 nMol/min/mg (a-Form) und 185,6 ± 12,3 nMol/min/mg (b-Form). Nach 44 Std. fanden wir 240,2 ± 39,0 nMol/min/mg (a) und -(b-Form) 35,2 ± 12,8 nMol/min/mg.
Die Ureterligierten zeigten uns folgende Enzymaktivitäten:

12 Std.: a-Form	b-Form
965,4 ± 188,8 nMol/min/mg	331,5 ± 64,1 nMol/min/mg
28 Std.: a-Form	b-Form
347,1 ± 83,4 nMol/min/mg	155,0 ± 30,8 nMol/min/mg
44 Std.: a-Form	b-Form
241,4 ± 41,3 nMol/min/mg	38,6 ± 8,7 nMol/min/mg

C 2 Leberphosphorylase:
Scheinoperierte:

12 Std.: a-Form	b-Form
268,6 ± 47,4 nMol/min/mg	212,7 ± 91,6 nMol/min/mg
28 Std./ a-Form	b-Form
131,1 ± 42,1 nMol/min/mg	44,8 ± 14,8 nMol/min/mg
44 Std.: a-Form	b-Form
259,2 ± 57,5 nMol/min/mg	4,3 ± 1,0 nMol/min/mg

Ureterligierte:

12 Std.: a-Form	b-Form
228,2 ± 52,2	142,5 ± 38,1 nMol/min/mg
28 Std.: a-Form	b-Form
300,1 ± 56,0 nMol/min/mg	155,2 ± 42,9 nMol/min/mg
44 Std.: a-Form	b-Form
345,6 ± 45,5 nMol/min/mg	215,3 ± 97,0 nMol/min/mg

Nephrektomierte:

12 Std.: a-Form	b-Form
323 ± 70,2 nMol/min/mg	123,3 ± 9,6 nMol/min/mg
28 Std.: a-Form	b-Form
97,22 ± 31,4 nMol/min/mg	31,4 ± 16,9 nMol/min/mg
44 Std.: a-Form	b-Form
333,4 ± 17,9 nMol/min/mg	203,8 ± 58,9 nMol/min/mg

C 2 Muskelphosphorylase:

Scheinoperierte:

12 Std.: a-Form	b-Form
280,9 ± 99,2 nMol/min/mg	103,0 ± 46,3 nMol/min/mg
28 Std.: a-Form	b-Form
751,2 ± 162,6 nMol/min/mg	79,3 ± 15,8 nMol/min/mg
44 Std.: a-Form	b-Form
233,3 ± 48,2 nMol/min/mg	152,1 ± 33,9 nMol/min/mg

Ureterligierte:

12 Std.: a-Form	b-Form
709,4 ± 265,2 nMol/min/mg	390,3 ± 103,8 nMol/min/mg
28 Std.: a-Form	b-Form
781,4 ± 99,1 nMol/min/mg	617,7 ± 14,3 nMol/min/mg
44 Std.: a-Form	b-Form
337,1 ± 127,6 nMol/min/mg	227,8 ± 81,2 nMol/min/mg

Nephrektomierte:

12 Std.: a-Form	b-Form
555,0 ± 142,2 nMol/min/mg	427,0 ± 157,9 nMol/min/mg
28 Std.: a-Form	b-Form
773,1 ± 143,5 nMol/min/mg	268,8 ± 69,5 nMol/min/mg
44 Std.: a-Form	b-Form
338,1 ± 106,8 nMol/min/mg	250,9 ± 92,5 nMol/min/mg

C 2 Nierenphosphorylase:

Scheinoperierte:

12 Std.: a-Form	b-Form
115,5 ± 32,8 nMol/min/mg	21,8 ± 1,7 nMol/min/mg
28 Std.: a-Form	b-Form
385,2 ± 89,1 nMol/min/mg	275,8 ± 60,8 nMol/min/mg
44 Std.: a-Form	b-Form
721,9 ± 243,0 nMol/min/mg	58,7 ± 3,5 nMol/min/mg

Ureterligierte:

12 Std.: a-Form	b-Form
43,3 ± 14,4 nMol/min/mg	43,6 ± 13,9 nMol/min/mg
28 Std.: a-Form	b-Form
535,0 ± 70,6 nMol/min/mg	388,5 ± 111,8 nMol/min/mg
44 Std.: a-Form	b-Form
732,3 ± 192,9 nMol/min/mg	287,8 ± 112,1 nMol/min/mg

4. Diskussion

Exton und Park (36) fanden in Perfusionsversuchen bei Ratten nach Gabe von Pyruvat einen Anstieg der hepatischen Glukoseproduktion und des Glykogengehaltes. Einen Anstieg der Glukoneogenese aus Pyruvat ließ sich in isolierten Hepatozyten ureterligierter und nephrektomierter Ratten zeigen (34). Nach 18 bis 24 Stunden Fastenperiode wurde bei Normaltieren eine Stimulierung der Glukosesynthese aus Pyruvat, Laktat, Alanin, Glycerol, Di-OH-Acetonphosphat und Fruktose, nicht aber von Zwischenprodukten des Zitratzyklus, gefunden (26).
Bei oraler Applikation führt Pyruvat in hoher Dosierung zu einem Abfall der Blutglukose, andererseits kam es zu einem Anstieg des Muskelglykogens.
Der Abbau von Muskelprotein ist vermindert, wenn auch mit einer gemischten proteinarmen Basisdiät gefüttert wird (36). Unter Applikation einer hochkalorischen gemischten proteinarmen Diät ließ sich der Eiweißabbau bei ureterligierten und nephrektomierten Tieren nicht wesentlich verhindern, gleichzeitig war das Muskelglykogen extrem niedrig.
Unter diesen Gesichtspunkten sollte zusätzlich hochdosiert Pyruvat verabreicht werden und sein Effekt auf den Protein- und Glykogenmetabolismus getestet werden. Durch geeignete Substrate für die Glukoneogenese der Leber unter den Bedingungen einer akuten Urämie ließe sich möglicherweise der Proteinkatabolismus im Muskel verhindern.
Die Messung des Pyruvats im Blut (7, 72) ergab eine verringerte Pyruvattoleranz mit Anstieg der Plasmapyruvatkonzentration. Daß unter urämischen Bedingungen zu wenig Pyruvat über die Niere ausgeschieden wird, scheint unwahrscheinlich, auch wenn die Nieren nur 0,8 % des verabreichten Pyruvats bei Normalpersonen und 0,1 % bei Urämikern ausscheiden. Man vermutet vielmehr, daß in der Urämie ein Defekt im Metabolismus

von Pyruvat vorhanden ist. Es ist möglich, daß Pyruvat nicht genügend im Zitratzyklus oxidiert wird, entweder durch reduzierte Aktivität des Zyklus oder einer verminderten Bildung von Acetyl-CoA (56). Auch die von Campanacci et al. gefundenen niedrigen Plasmaoxoglutaratspiegel könnten als Hinweis auf die verminderte Utilisation des Pyruvats für den Zitratzyklus gelten.
Es ließ sich zeigen, daß Scheinoperierte hohe Dosen von Pyruvat ohne erkennbare Intoxikationserscheinungen tolerierten, andererseits fanden wir toxische Effekte bei ureterligierten und nephrektomierten Tieren. Die Urämie und oder die metabolische Azidose potenzieren offensichtlich die durch Pyruvat induzierten Vergiftungserscheinungen. Wenn Pyruvat in höchsten Dosen (C 3) gegeben wird, hat man einen außerordentlich toxischen Effekt, vergesellschaftet mit Hyperglykämie (Glukosewerte um 250 - 300 mg/dl).
Die Letalität betrug bei der höchsten applizierten Pyruvatdosis nach 44 Std. 100 %.
Da Natriumpyruvat verfüttert wurde muß unter Höchstdosierung eine zusätzliche Natriumintoxikation diskutiert werden. Bei der hohen Konzentration C 3, fanden wir nach 28 Std. ca. 200 mval/l Natriumkonzentration im Serum (Nephrektomierte und Ureterligierte). Gegen die führende Rolle der Natriumintoxikation spricht, daß akut urämische Tiere unter Verfütterung von C 2 zwar Plasmanatriumkonzentrationen von ca. 180 mval/l nach 44 Std. aufwiesen, scheinoperierte Tiere bei vergleichbaren Natriumkonzentrationen keine Intoxikationserscheinungen erkennen ließen.
Pyruvat kann schließlich zu Acetaldehyd umgewandelt werden. Aktiver Acetaldehyd wird hauptsächlich zu Acetyl-CoA umgewandelt oder aber zu Acetoin (46) und weiter zu 2-3 Butylenglykol reduziert. Der Anstieg des Pyruvats im Blut während der Urämie gegenüber Normalpersonen ist wahrscheinlich auf die ungenügende Bildung von Acetyl-CoA zurückzuführen. Man vermutet in der Bildung von Acetoin und 2-3 Butylenglykol einen kompensatorischen Mechanismus. Glykole können Entzündung,

Hämolyse, Bewußtlosigkeit und veränderte Gefäßpermeabilität verursachen (68). Thölen et al. (68) fanden, daß urämische Patienten mit mittelschweren Bewußtseinsstörungen erhöhte Acetoin und 2-3 Butylenglykolkonzentrationen haben. Im moribunden, bewußtlosen Zustand gehen diese Konzentrationen zurück, Pyruvat aber steigt an. Bei CoA-Mangel und Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen kann die Acetoinsynthese zunehmen, ebenso bei metabolischer Azidose und Hypoxie.
Aus Pyruvat kann durch Aldolkondensation als Dimeres Parapyruvat gebildet werden. Diese Substanz wird als potentieller Inhibitor der oxidativen Decarboxylierung von alpha-Ketoglutarat zu Succinat in den Mitochondrien von Rattenherzen angesehen (52).
In Seren von Urämikern sind Inhibitoren vorhanden, die zu einer Hemmung der Laktatdehydrogenase führen. Unter anderem wurde Harnstoff als starker Inhibitor der LDH, besonders des elektrophoretisch auftrennbaren Isoenzyms LDH_5, identifiziert. Bei Verwendung von Urease konnte nachgewiesen werden, daß dieser Hemmstoff seine Wirkung verlor (73).
Beachtenswert scheint die Tatsache, daß bei den verschiedenen möglichen Pyruvatapplikationen ein Unterschied in der Bewertung der Effekte auf den Glykogenstoffwechsel besteht: Bei Perfusion ein Anstieg von Glykogen und Glukose in der Leber, in isolierten Hepatozyten ein Anstieg der Glukoneogenese. Bei oraler Anwendung kommt es in hoher Dosierung zu einem Abfall der Blutglukose, begleitet von einem Anstieg des Glykogens im Muskel. Außerdem erweist sich Pyruvat im Vergleich zu adäquaten Serindosen als außerordentlich toxisch. Serin wird durch die Serindehydratase in der Leber in Pyruvat übergeführt. Offensichtlich ist es für den urämischen Organismus günstig, wenn Pyruvat via Serin in die Leber aufgenommen wird und dort erst in Pyruvat übergeführt wird. Damit ließen sich einerseits die bei oraler Applikation von Pyruvat beschriebenen Komplikationen vermeiden, andererseits wäre ein Substrat gefunden, das schnell und direkt in Pyruvat umgewandelt werden kann.

5. Zusammenfassung

An ureterligierten, binephrektomierten und scheinoperierten Ratten wurde der Einfluß unterschiedlich dosierter Pyruvatgaben in Kombination mit einer gemischt proteinarmen Diät auf den Protein- und Glykogenstoffwechsel in Leber, Niere und Skelettmuskulatur untersucht. Als Blutparameter wurden Glukose, Harnstoff-N, Natrium, Kalium, Pyruvat und Laktat bestimmt. Folgende Ergebnisse wurden erarbeitet:

1. Alle drei Pyruvatdosierungen führen in Leber und Nieren zu einem Anstieg des Proteingehaltes, dagegen kommt es in der Skelettmuskulatur bei den niedrigen Pyruvatdosen zum Abfall des Proteingehaltes, während die hohe Pyruvatdosis den Muskelproteingehalt unbeeinflußt läßt.

2. In der Leber führt die Applikation aller Pyruvatdosen zum Anstieg des Gesamtkohlenhydratgehaltes, während dieser in der Skelettmuskulatur und den Nieren abfällt.

3. Die Nierenglykogenkonzentration erhöht sich unter allen Pyruvatdosierungen; dagegen zeigt sich in der Skelettmuskulatur in allen Gruppen ein Abfall des Glykogens bei niedriger und ein Anstieg bei hochdosierter Pyruvatsupplementierung. In der Leber ureterligierter Ratten war unter hochdosierter Pyruvatgabe die Glykogenkonzentration erniedrigt, bei scheinoperierten und binephrektomierten Tieren unter allen Pyruvatdosen erhöht.

4. Die spezifischen Aktivitäten der Glykogensynthetase (sowohl die aktive I-Form als auch die Gesamtaktivität des Enzyms) waren bei binephrektomierten, ureterligierten und scheinoperierten Tieren bei allen Pyruvatdosierungen erhöht.

5. Die Blutglukosewerte liegen bei den scheinoperierten Ratten auch unter hochdosierter Pyruvatgabe im Normbereich, dagegen sind die Vergleichswerte nach Binephrektomie mit 205 ± 87 mg/dl und nach Ureterligatur mit 299 ± 89 mg/dl deutlich erhöht. In Abhängigkeit von der Pyruvatdosis steigt auch der Harnstoff-N im Serum bei den binephrektomierten und ureterligierten Tieren an. Simultan kommt es in beiden Gruppen zur Hypernatriämie, während die Serumkaliumspiegel von der Pyruvatbehandlung unbeeinflußt bleiben. Die Plasmapyruvatkonzentration erhöht sich bei den binephrektomierten und ureterligierten Tieren linear mit der applizierten Pyruvatdosis. Dagegen kommt es nach Scheinoperation erst unter Höchstdosierung von Pyruvat zum signifikanten Pyruvatanstieg im Serum. Die Serumlaktatspiegel sind nach Scheinoperation, Binephrektomie und Ureterligatur nur unter der höchsten Pyruvatdosis gesteigert.

6. Bei oraler Applikation von 0,08 sowie 0,4 g Pyruvat/Ratte/24 Stunden überleben alle binephrektomierten, ureterligierten und scheinoperierten Ratten mindestens 60 Stunden. Dagegen bewirkt die orale Applikation von 2 g Pyruvat/Ratte/24 Stunden eine 100 % ige Mortalität bereits 44 Stunden nach Binephrektomie oder Ureterligatur.

Herrn Professor Dr. med. A. Heidland möchte ich herzlichst für die Überlassung des Themas danken.

Herrn Professor Dr. med. K. Kochsiek danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Herrn Dr. rer. nat. Dr. med. W. Hörl möchte ich für die bereitwillige, immer hilfreiche Anleitung, seine Diskussionsvorschläge, insbesondere aber für seine Aktivierung zur kritischen Reflexion der gewonnenen Ergebnisse danken, die zur erfolgreichen Fertigung der Arbeit notwendig war.

6. Literaturverzeichnis

1) Amen WJC Jr, Steinberg SM, Lowrie EG, Lazarus JM, Soeldner JS, Hampers CL, Merrill IP (1975)
The influence of serum calcium and parathyreoid hormone upon glucose metabolism in uremia.
J. Lab. Clin. Med. 86: 435

2) Balestri P, Biagini M, Rindi P, Giovanetti S (1970)
Uremic toxins
Arch. Int. Med. 126: 843

3) Beisbarth H, Fekl W (1971)
Parenterale Ernährung. Fettemulsion und Fettstoffwechsel.
Z. Ernährungsw. Suppl 10: 73

4) Bergström J, Hultmann E (1969)
Glycogen content of sceletal muscle in patients with renal failure.
Acta Med. Scand. 186: 177

5) Bilbrey GL, Faloona GR, White MG, Knochel JP (1969)
Hyperglucagonemia of renal failure.
J. Clin. Invest. 53: 841

6) Bilbrey GL, Faloona GR, White MG, Atkins C, Hull AR, Knochel JP (1975)
Hyperglucagonemia in uremia: Reversal by renal transplantation.
Ann. Intern. Med. 82: 525

7) Campanacci L, Guarnieri GF, Faccini L, Bellini G (1973)
Pyruvate tolerance test in chronic uremic patients.
Nephron 10: 232

8) Coats DA (1972)
The place of ethanol in parenteral nutrition
Ed. Wilkinson AW, Livingstone, Edinburgh

9) Cohen BD (1975)
Interaction of protein, carbohydrate and fat in uremia.
Proc 6th Int. Congr. Nephrol., Florence
Karger, Basel, 204

10) Cook DE (1977)
Gluconeogenesis in the guinea pig.
Eur. J. Biochem. 76: 567

11) De Fronzo RA, Andres R, Edgar P, Walker WG (1973)
Carbohydrate metabolism in uremia: a review
Medicine 52: 469

12) Emerson PM, Withcombie WA, Wilkinson JH (1965)
Inhibition of lactatdehydrogenase by sera of uremic patients.
Lancet 2: 571

13) Emmanouel DS, Jaspan JB, Kuku SF, Rubenstein AH, Katz AJ (1976)
Pathogenesis and characterization of hyperglucagonemia in the uremic rat.
J. Clin. Invest. 58: 1266

14) Exton JH, Park CR (1967)
Control of gluconeogenesis in liver.
J. Biol. Chem. 242: 2622

15) Exton JH (1972)
Progress in endocrinology and metabolism: Gluconeogenesis
Metabolism 21: 945

16) Felig P (1975)
Amino acid metabolism in man.
Ann. Rev. Biochem. 44: 933

17) Felig P, Marliss E, Pozefsky T, Cahill GF Jr. (1970)
Alanine: key role in gluconeogenesis.
Science 107: 1003

18) Förster H (1973)
Sind bei Zuckeraustauschstoffen wirklich Nebenwirkungen zu erwarten?
Dtsch. med. Wschr. 98: 839

19) Förster H (1972)
Grundlagen für die Verwendung der Zuckeraustauschstoffe Fructose, Sorbit und Xylit.
Med. Ernährung 13: 7

20) Förster H, Lacko L (1975)
Physiologische Chemie
Enke

21) Frizzell M, Larsen PR, Field JB (1973)
Spontaneous hypoglycemia associated with chronic renal failure.
Diabetes 22: 493

22) Fröhlich J, Hoppe-Seyler G, Schollmeyer B, Mayer HB and Gerck W (1977)
Possible sites of interaction of acute renal failure with aminoacid utilization for gluconeogenesis in isolated perfused rat liver.
Europ. J. Clin. Invest. 7: 261

23) Garber AJ (1978)
Skeletal muscle protein and aminoacid metabolism in experimental chronic uremia in the rat.
J. Clin. Invest. 62: 623

24) Garber AJ (1978)
The regulation of skeletal muscle alanine and glutamine formation and release in experimental chronic uremia in the rat.
J. Clin. Invest. 62: 633

25) Garber AJ, Bier BM, Cryer PE, Pagliara AS (1974)
Hypoglycemia in compensated chronic renal insufficiency: substrate limitation of gluconeogenesis.
Diabetes: 23: 882

26) Garrison JC, Haynes RC Jr. (1973)
Hormonal control of glycogenolysis and gluconeogenesis in isolated rat liver cells.
J. Biol. Chem. 248: 5333

27) Geser CA (1973/74)
Die Verwertung der Kohlenhydrate in Streßsituationen.
Infusionstherapie 3: 215

28) Giovanetti S, Maggiore Q (1964)
A low nitrogen diet with nitrogen proteins of high biological value for severe chronic uremia
Lancet 1: 1000

29) Heidland A, Kult J (1975)
Long-term effects of essential aminoacids supplementation in patients on regular dialysis treatment.
Clin. Nephrol. 3: 234

30) Heilmeyer L (1968)
Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie.
Gustav Fischer

31) Heinze V, Franzen R, Junk K, Tour A, Vonend E (1971)
Mannitol- und Furosemidtest bei akut renaler Insuffizienz.
In: Therapie bei Nierenerkrankungen
Hrsgb. Kluthe R

32) Hems R, Ross BC, Berry MR, Krebs HA (1966)
Gluconeogenesis in the perfused rat liver.
Biochem. J. 101: 284

33) Heimsoth V (1977)
Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel in der Urämie.
Aesopiusverlag

34) Hörl WH, Stepinski J, Heidland A (1980)
Carbohydrate metabolism and uremia - mechanisms for glycogenolysis and gluconeogenesis.
Klin. Wschr. 58: 1051

35) Hörl WH, Sperling J, Heidland A (1978)
Enhanced glycogen turnover in skeletal muscle of uremic rats - cause of uncontrolled actomyosin ATP-ase ?
Am. J. Clin. Nutr. 31: 1861

36) Hörl WH, Stepinski J, Schäfer R, Schlenk G, Heidland A (1981)
Über die Schlüsselrolle von Serin im Kohlenhydratstoffwechsel bei akuter Urämie.
In: Dittrich PV (Hrsg) Aktuelle Probleme der Dialyse.
Bindernagel, Friedberg

37) Hörl WH, Heidland A (1980)
Proteolytic digestion: cause of protein catabolism in acute renal failure.
Kidney Int 17: 407

38) Hörl WH, Heidland A (1980)
Proteolytische Aktivität im Blutserum von Patienten mit akutem, hyperkatabolem Nierenversagen.
In: Heberer G (Hrsgb) Postaggressionsstoffwechsel II. Schattauer, Stuttgart, New York S. 25

39) Hörl WH, Heidland A (1980)
Enhanced proteolytic activity - cause of protein catabolism in acute renal failure.
Am. J. Clin. Nutr. 33: 1423

40) Hörl WH, Heidland A (1980)
Glycogen metabolism in muscle in uremia
Am. J. Clin. Nutr. 33: 1461

41) Hörl WH, Kittel R, Heidland A (1980)
Effects of high doses of leucine and ketoleucine on glycogene and protein metabolism in acute uremia.
Am. J. Clin. Nutr. 33: 1468

42) Hörl WH, Stepinski J, Gantert C, Heidland A (1981)
Zur Pathogenese des Proteinkatabolismus bei akutem Nierenversagen. In: Dittrich PV (Hrsg)
Aktuelle Probleme der Dialyse. Bindernagel, Friedberg

43) Iles RA, Cohen RD, Rist AH, Baron PG (1977)
The mechanism of inhibition by acidosis of gluconeogenesis from lactate in rat liver.
Biochem. J. 164: 185

44) Jennette JC, Goldman ID (1975)
Inhibition of the membrane transport of folates by anions retained in uremia.
J. Lab. Clin. Med. 86: 834

45) Kapp JP, Duckert F, Hartmann G (1971)
Platelets adhesiveness and serum lipids during and after intralipid infusions.
Nutr. Metab. 13: 92

46) Katz AI, Emmanouel DS (1978)
Metabolism of polypeptide hormones by the normal kidney and in uremia.
Nephron 22: 69

47) Kemp BE, Clark MG (1978)
Adrenergic control of the cyclic-AMP dependend proteinkinase and pyruvatkinase in isolated hepatocytes
J. Biol. Chem. 253: 5174

48) Kramer HJ, Krück F (1974)
Experimentelle Befunde zur Pathogenese der urämischen Intoxikation unter besonderer Berücksichtigung des zellulären Elektrolyttransportes.
In: Dittrich PV (Hrsg),
Aktuelle Probleme der Dialyseverfahren und der Niereninsuffizienz.
Bindernagel, Friedberg

49) Kuku SF, Jaspan JB, Emmanouel DS, Zeidler A, Katz AI, Rubenstein AH (1976)
Heterogenity of plasma glucagon. Circulating components in normal subjects and patients with chronic renal failure.
J. Clin. Invest. 58: 742

50) Massry SG, Goldstein DA (1978)
Role of parathyreoidal hormone in uremic toxicity.
Kidney Int. (Suppl. 8) 13: 39

51) Matthews C, Heimberg KW, Ritz E, Agostini B, Fritzsche J, Hasselbach W (1977)
Effect of 1.25 dihydroxycholecalciferol on impaired calcium transport by the sarcoplasmic reticulum in experimental uremia.
Kidney Int. 11: 227

52) Montgomery CM, Webb JL (1956)
Metabolic studies on heart mitochondria II. The inhibitory action of parapyruvate on the tricarboxylic acid cycle.
J. Biol. Chem. 221: 359

53) Munro UR (1972)
Influence of protein and aminoacid supply on tissue function and metabolism.
Anästh. u. Wiederbel. 58: 20

54) Peitzman SJ, Agarwal BN (1977)
Spontaneous hypoglycemia in dend-stage renal failure.
Nephron 19: 131

55) Rittmeyer P (1973)
Klinische Probleme der parenteralen Ernährung.
In: Die Bausteine der parenteralen Ernährung.
Hrsg. Beisbarth H, Horatz K, Rittmeyer P
Enke, Stuttgart

56) Renner D, Heintz R (1972)
Metabolic changes in uremia
Proc. 4th Int. Congr. Nephr., Stockholm 1969
Karger, Basel

57) Reaven GM, Reaven PD (1977)
Development of fasting hyperglycemia in uremic rats.
Metabolism 26: 1251

58) Richards PCL, Brown BJ, Thompson E (1971)
Synthesis of phenylalanine and valine by healthy and uremic man.
Lancet 2: 128

59) Rose WC (1949)
Amino acid requirements of man.
Fed. Proc. 8: 546

60) Rutsky EA, McDaniel HG, Tharpe DL, Ginger A, Pek S (1978)
Spontaneous hypoglycemia in chronic renal failure.
Arch. Intern. Med. 138: 1364

61) Sarre H (1976)
Nierenkrankheiten
Thieme, Stuttgart

62) Schloerb P (1966)
Essential aminoacid administration in uremia.
Am. J. Med. Sci. 252: 650

63) Schultis K, Beisbarth H (1971)
Posttraumatic energy metabolism.
In: Parenteral nutrition, ed. Wilkinson AW
Churchill, London

64) Schwander DB, Kohlschütter B (1973/74)
I.v. Ernährung und Intensivpflegebehandlungsstationen
Infusionstherapie 3: 185

65) Sherwin RS, Bastl C, Finkelstein FO, Fisher M,
Black H, Hendler R, Felig P (1976)
Influence of uremia and hemodialysis on the turnover
and metabolic effects of glucagon
J. Clin. Invest. 57: 722

66) Snyder D, Pulido LB, Kagan A (1968)
Dietary reversal of the carbohydrate intolerance in
uremia
Proc. Eur. Dial. Transpl. Ass. 5: 205

67) Soman V, Felig P (1977)
Glucagon and insulin binding to liver membranes in a
partially nephrectomized uremic rat model.
J. Clin. Invest. 60: 224

68) Thölen H, Bigler F (1965)
Die Pathogenese des Urämiesyndroms.
Schweiz. Med. Wschr. 94, Nr. 3: 65

69) Walser M (1975)
Ketoacids in the treatment of uremia
Clin. Nephrol. 3: 180

70) Walser M, Chantz RF (1973)
The effect of ketoanalogues of essential aminoacids
in severe chronic uremia
J. Clin. Invest. 52: 678

71) Waterlow JC (1969)
The assessment of protein nutrition and metabolism
in the whole animal, with special references to man.
In: Mammalian protein metabolism Bd III,
ed. Munro NH, Academic Press, New York

72) Westervelt FB (1968)
Abnormal carbohydrate metabolism in uremia.
Am. J. Clin. Nutr. 21: 423

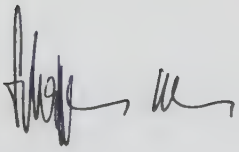
73) Wilkinson JH, Fujimoto Y, Senesky D, Ludwig GD (1970)
Nature of the inhibitors of lactate dehydrogenase in uremic dialysates.
J. Lab. Clin. Med. 75: 109

74) Wilkinson R, Muckle TJ, Kerr DNS (1965)
Dextran nephrosis: Renal changes in 3 patients with acute tubular necrosis given low molecular weight (LMWB) during the oliguric phase.
Proc. Europ. Dialys. Transpl. Ass. 2, 320

L e b e n s l a u f

Klaus-Dieter Schafferhans	geboren am 29.11.1950 in Kist
1957 - 1963	Besuch der Volksschule in Würzburg
1963 - 1967	Besuch der Realschule in Würzburg
1967	Mittlere Reife
1967 - 1970	Besuch des Schönborn-Gymnasiums in Würzburg
1970	Abitur
1970 - 1971	Wehrdienst bei der Bundeswehr
1972 - 1975	Jurastudium an der Universität Würzburg
1975 - 1981	Medizinstudium an der Universität Würzburg
April 1981	Medizinisches Staatsexamen
1.6.1981	Arbeitsbeginn an der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Würzburg, den 9.6.1982



Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80